Медицински университет- София

Медицински факултет- София

Клиничен център по нефрология

УМБАЛ“ Царица Йоанна –ИСУЛ“ ЕАД, София

Клиника по нефрология

ЗНАЧЕНИЕТО НА ХИПЕРУРИКЕМИЯТА КАТО ФАКТОР ЗА ПРОГРЕСИЯТА НА ХРОНИЧНИТЕ БЪБРЕЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН „ ДОКТОР“ ОБЛАСТ НА ВИСШЕ ОБРАЗУВОВАНИЕ: 7.ЗДРАВЕОПАЗВАНЕ И СПОРТ

ПРОФЕСИОНАЛНО НАПРАВЛЕНИЕ:7.1 МЕДИЦИНА

НАУЧНА СПЕЦИАЛНОСТ: 03.01.15 НЕФРОЛОГИЯ

Дисертант

Д-р Янка Николова Коларска

Научен ръководител

проф. д-р Боряна Петрова Делийска, дмн

София, 2017

Дисертационният труд е написан на 189 стандартни страници, съдържа 50 таблици и 36 фигури. В книгописа са цитирани 291 заглавия, от които 15 на кирилица и 176 на латиница.

СЪДЪРЖАНИЕ:

1. Увод 5

2. Цел и задачи 7

3. Съкращения 8

4. Литературен обзор 10

4.1. Исторически преглед и определения 10

4.2. Разпространение. Причини за хиперурикемия. Полова и възрастова характеристика 14

4.3. Патофизиологични механизми и хистологични изменения в бъбреците 24

4.4. Хиперурикемия, метаболитен синдром и захарен диабет 33

4.5. Връзка между хиперурикемията, артериалната хиперония и сърдечно-съдовата заболеваемост 39

4.6. Лечение на хиперурикемия и подагрозна нефропатия 47

5. Материал и методи 59

6. Анализ на клиничните и лабораторни показатели при пациенти с и без хиперурикемия и с хронични бъбречни заболявания 70

6.1 Резултати 70

6.2 Обсъждане 86

7. Въздействие на хиперурикемията върху морфологичните промени от пункционна бъбречна биопсия 88

7.1 Резултати 88

7.2 Обсъждане 115

8. Проследяване на пациенти с хиперурикемия за период от 2 години 117

8.1 Резултати 117

8.2 Обсъждане 143

9. Сърдечно- съдови изменения при болни с хиперурикемия и различни по степен хронични бъбречни заболявания 145

9.1 Резултати 145

9.2 Обсъждане 149

10. Изводи 152

11. Приноси 153

11.1 Приноси с оригинален характер 153

11.2 Приноси с потвърдителен характер 154

12. Литература 155

13. Публикации свързани с дисертационния труд 189

14. Научни съобщания 189

УВОД

Значението на безсимптомното повишение на нивата на пикочната киселина (ПК) се изследва едва от последното десетилетие. Редица епидемиологични проучвания доказват връзката между подаграта и повишения сърдечно-съдов риск и ролята на хиперурикемията (ХУ) за прогресията на бъбречната патология, захарния диабет тип 2 (ЗДТ2) и преживяемостта след исхемичен мозъчен инсулт. За разлика от тях при проспективните проучвания резултатите са противоречиви. Трудностите произтичат от факта, че при повечето болни подаграта и ХУ са в контекста на метаболитния синдром. Асимптомната ХУ е честа при болните с хронични бъбречни заболявания (ХБЗ). Определянето на основните причини, ранното откриване и превенцията на рисковите фактори, включително повишените нива на пикочната киселина, биха имали отношение за прогресията на хроничните бъбречни заболявания.

Направеният литературен обзор, включващ 291 литературни източника- 15 на български език и 276 на английски език, определя актуалността на проблема по отношение на значението на хиперурикемията за прогресията на хроничните бъбречни заболявания.

При анализ на научната литература по отношение на значението на ХУ за прогресията на ХБЗ установихме, че хиперурикемията е относително нов рисков фактор, които има отношение към много патологични състояния. Значението на безсимптомното повишение на нивата на ПК се проучват едва от последното десетилетие. Някои въпроси в този аспект са все още дискутабилни или не напълно проучени, като това са:

1. Данните за връзката на ХУ с прогресията на ХБЗ са противоречиви и не са напълно еднозначни по отношение на влиянието на този показател като допълнителен фактор за по-бързата прогресия на ХБЗ.

2. Относително малко са данните за съчетаното въздействие на повишените нива на ПК с други клинични и лабораторни параметри като АН, ИТМ, липиди, протеинурия и други върху прогресията на гломерулопатиите.

3. В литературата съществуват крайно оскъдни данни за връзката на повишените нива на ПК с морфологичните промени при имунни и автоимунни нефропатии. Такива единствено са отчетени при IgA нефропатията.

4. Не е напълно изяснено дали ХУ допълнително влошава и засилва някои хистопатологичните изменения при гломерулоапатиите.

5. Няма много проучвания с проследяване на пациентите с гломерулопатии и определяне значението на ХУ за прогресията на хроничното бъбречно заболяване при тях.

6. Лисват съпоставителни данни за видовете на сърдечно-съдовите промени при болни с ХУ и с различна по степен ХБЗ, включително и на диализно лечение.

След анализ на литературните източници ние си определихме целта и задачите на настоящата разработка.

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

ЦЕЛ: ДА СЕ ИЗЯСНИ ЗНАЧЕНИЕТО НА ХИПЕРУРИКЕМИЯТА ЗА ПРОГРЕСИЯТА НА ХРОНИЧНОТО БЪБРЕЧНО ЗАБОЛЯВАНЕ

ЗАДАЧИ:

1. Да се анализират основните клинични и лабораторни показатели при болни с ХУ.

2. Да се съпоставят тези клинико-лабораторни параметри при болни с ХУ, сравнени с контролна група пациенти без хиперурикемия.

3. Да се отчете до каква степен ХУ като самостоятелен фактор или в съчетание с други известни показатели има значение за тежестта на морфологичните промени от пункционна бъбречна биопсия (ПББ).

4. Да се съпоставят морфологичните изменения от ПББ на болни с ХУ с контролна група на пациенти без повишена ПК.

5. Да се отчете продължителното самостоятелно или в съчетание с други фактори значение на ХУ за прогресията на ХБЗ при проследяване на болните в продължение на двугодишен период.

6. Да се съпоставят типа на сърдечно-съдовите изменения при болни с ХУ в предиализен и диализен период.

СЪКРАЩЕНИЯ

АСЕ инх/ ARB- нхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим/ блокер на ангиотензин 2 рецептори

АТ2- ангиотензин 2

АН- артериално налягане

АХ- артериална хипертония

ГФ- гломерулна филтрация

GFR- скорост на гломерулна филтрация

ДАН- диастолно артериално налягане

ЗДТ2- захарен диабет тип 2

ИБС- исхемична болест на сърцето

ИНС- идеопатичен нефритен синдром

ИР- инсулинова резистентност

ИТМ, BMI- индекс на телесна маса

KDIGO- Kidney Disease Improving Global Outcomes

KDOQI - Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

MDRD- Modification of Diet in Renal Disease

NADPH-оксидазата- никотинамид аденин динуклеатид фосфат

NHANES- National Health and Nutrition Examination Surveys

NO- азотен окис

ОСГСХ- огнищна сегментна гломерулна склероза и хиалиноза

ПББ – пукционна бъбречна биопсия

ПК- пикочна киселина

ПМ- предсърдно мъждене

ПУ- протеинурия

РААС- ренин-ангиотензин-алдостероновата система

САН- систолно артериално налягане

SGLT 2 - натриево-глюкозен котранспортерен 2

URAT 1 - Urate Anion Transporter 1

ULT – urate-lowering therapy- урат- понижаваща терапия

ХБЗ- хронично бъбречно заболяване

ХУ- хиперурикемия

ХИН- хроничен интерстициален нефрит

ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

1. Исторически преглед и определения

Подагрозният артрит е една от първите болести, обособени в самостоятелна нозологична единица. За първи път е описана от египтяните през 2640 г. Пр. Хр. [16]. Подаграта е остър болков синдром, ангажиращ първата метатарзофалангеална става, е описана и от Хипократ като болест, водеща до невъзможност за ходене. Той свързва болестта с богатия начин на живот за разлика от ревматизма, описван при бедните [76]. В миналото на болестта се е гледало като остър артрит, преминаващ за няколко дни дори и без лечение, характеризиращ се с появата на тофи в областта на засегнатите ставни зони и като органно поражение наличието на нефролитиаза [5, 10, 13, 98].

През 17 век. Sudenham, отбелязва, че “ подаграта поражда камъни в бъбреците“ [245]. През 19 век е отбелязано наличие на протеинурия при болни с подагра и са описани депозити на ПК в бъбреците и ставите на лицата с подагра. [249, 250]. Garrod разглежда депозитите на кристали на ПК между бъбречните тубули като характерни белези за подагрозни бъбреци и свързва тези кристали с намерените в ставите. Най-обширни проучвания на подагрозната нефропатия са направени през 1960г. от Talbot и Tephlan [259]. Почти всички 191 проучвания при подагра показват наличие на микротофи, нефросклероза и инфекции на уринарния тракт [257, 274]. Авторите разглеждат микротофите като характерен патологичен белег на подагрозните бъбреци и установяват бъбречна недостатъчност при една четвърт от тях [11, 171, 222].

Едва през последните години възниква един много съществен въпрос за връзката на болестта със сърдечно съдовата патология, бъбречната патология, метаболитния синдом, захарния диабет и атеросклеротичния риск [12, 75, 94, 96]. Проведени са голям брой проучвания, чиято цел е да

се установи дали пикочната киселина е „свидетел” на нарушена функция в посочените органи или има самостоятелно значение в патогенетичния процес [52, 56, 58]. Този проблем е все още дискусионен, тъй като болните с хиперурикемия и подагра са с множество придружаващи болести [4, 43, 248]. Проучванията до този момент стигат до противоречиви резултати [205, 211]. Само около 10 % от хората с хиперурекимия развиват подагра [5, 6, 209].

Съвременното определение за подагра е, че тя е конституциално, хронично обменно заболяване, дължащо се на смущения в пуриновата обмяна, което се характеризира с отлагане на урати в съединителната тъкан, предимно в стави и по-рядко в бъбреци [5, 8, 10, 282]. При разглеждане на взаимовръзката между подаграта и бъбречните заболявания са налице два различни синдрома. При първия, бъбречното заболяване е първичен феномен, а подагрозния артрит е вторично развиващ се [11]. Острите и хронични увреждания на бъбреците при подагра се описват като подагрозна нефропатии [4, 5, 9]. Макар че са налице вариации между индивидите, пациентите с подагра обичайно имат между 20 и 30 атаки на подагрозен артрит и над 10 годишна давност на подаграта с равитие на тофи, преди да бъде установено бъбречно заболяване, докато при болни с първични бъбречни заболявания засягането на бъбреците (обичайно от тубулоинтерстициален тип) е налице около 10 години преди развитието на подагра [209].

Пикочната киселина е слаба органична киселина, която при физиологични условия съществува предимно като мононатриев урат [31]. Следователно, ПК и уратите, въпреки химически различни, обикновено са взаимозаменяеми условия. В по-големи примати, пикочна киселина е крайният продукт на метаболизма на нежелани пуринови нуклиотиди [78, 119, 144]. Благоприятни ефекти на ПК, като неговата способност да улавят

вредни радикали, може да са еволюционно благоприятни [119, 218, 283]. Въпреки това, повишени нива сермната ПК могат да доведат до уратни кристализация и свързани усложнения, такива като камъни в бъбреците и подагра. Налице е също така все повече доказателства, че повишените нива на серумната ПК могат да влияят отрицателно върху сърдечно-съдовото и бъбречно здраве по кристално-независим начин [189, 191, 204].

Хиперурикемията се характеризира като състояние на повишена концентрация на ПК в плазмата, макар че е трудно да се определи горната граница на нормалната или оптималната концентрация. Референтните граници варират между популациите и дори в една и съща популация с времето. Кристализацията на ПК обичайно е по-изразена при серумна концентрация на ПК от 7 mg/dl (420 μmol/l) [81].

Дефиницията за хиперурикемия варира в различните литературни източници. От патофизиологична гледна точка за повишени се приемат стойности над 6,8 mg/dL (405 μmol/l) при физиологична температура (37°) и неутрално pH. Налице са полови различия в стойностите на ПК, като при жените нивата й са по-ниски [100]. Точният момент на сатурация на мононатриевия урат не е изяснен. Приема се, че рискът от преципитиране на уратни кристали става съществен при стойности над 6 mg/dL (357 μmol/l), поради което Европейската лига по ревматология (EULAR 2016г.) препоръчва мониториране и поддържане насерумните нива на ПК в хода на уратпонижаваща терапия под 6 mg/dL (357 μmol/l) [81, 233]. По-ниска прицелна стойност (под 5 mg/dL; <300 μmol/l) се препоръчва при тежка форма на подагра (тофи, хронична артропатия, чести кризи) с цел улесняванена разтварянето на кристалите при пациенти с тежка подагра, тофи, хронична артропатия, чести остри пристъпи). Поддържането на стойности под 3 mg/dL (< 178 μmol/l) не е препоръчително в дългосрочен план [3, 213].

Леката ХУ се характеризира с намален бъбречен кръвоток, без да се засяга гломерулната филтрационна скорост. Проявява се с микроалбуминурия и промени в ехографските характеристики на бъбреците, независимо от гломерулната филтрационна скорост [129]. При болни с високи нива на ПК е намален бъбречният кръвоток и са повишени бъбречната съдова и периферна резистентност [187, 194]. Нивото на ПК директно корелира с резистивния индекс при жени и с албуминурията при мъже и е обратно пропорционално на съотношението бъбречен обем към резистивен индекс както при мъже, така и при жени [278]. Болните с високо серумно ниво на пикочната киселина по-често са с албуминурия, повишени резистивни индекси и по-ниско съотношение бъбречен обем към резистивен индекс [13,14, 262].

С напредване на болестта и развитието на тофи се повишават резистивният индекс на бъбреците и резистивният индекс на общите сънни артерии [13]. Тофите повишават сърдечно-съдовия риск, съизмеримо и дори повече от артериалната хипертония. Това е установено чрез провеждане на доплеровата сонография на бъбреците [220, 273]. При анализ на резултатите се установява, че продължителността на възпалителния процес [216], а не хиперурикемията, е водеща за сонографските промени в бъбреците, сърцето и общите сънни артерии [13,14].

Доказано е антиоксидантно действие на серумната ПК в мозъка. Той е склонен да генерира голямо количество свободни радикали поради засиления си метаболизъм, използва 1/5 от кислорада и има високо съдържание на ненаситени мастни киселини. Пикочната киселина има протективен ефект при мултиплена склероза, болест на Паркинсон, Алцхаймер и амиотрофична латерална склероза [238]. Има корелация между висок IQ >148 при надарени хора и техните семейства и честота на

подаграта. В началото това има положителен ефект- антиоксидантен, невропротекция, когнитивна функция и интелект. Впоследствие се свързва с различни неблагоприятни ефекти като подагра и нефролитиаза, ендотелна дисфункция и бъбречна фиброза [22, 151, 264].

Хроничното бъбречно заболяване е нарушение в бъбречната структура и функция, което продължава за период от най-малко три месеца и повлиява здравното състояние на пациента според KNIGO от 2012г. [4,5,116]. За класифициране (и съответно за определяне на прогнозата) на пациентите с ХБЗ, освен причината за възникването на увреждането, се взимат под внимание и другите два критерия за оценка – степен на понижение на GFR (категория G) и степен на трайна албуминурия (категория A), или в новите указания на KDIGO се въвежда обединената категория GA. Една от най-големите разлики (в сравнение с предишните указания) е въвеждането на нов подход за стадиране на ХБЗ [1, 2]. Запазват се пет-те степени за оценка на тежестта на бъбречното увреждане (от 1 до 5), но степен 3 се разделя на две – 3a и 3b. Степен 3a на ХБЗ се дефинира като скорост на гломерулна филтрация (GFR) 45-59 ml/min/1.73 m2 (леко до умерено понижена), а 3b – като GFR 30-44 ml/min/1.73 m2 (умерено до сериозно понижена). Проучвания направени след 2012г. се използва това стадиране [4, 5, 153].

2. Разпространение. Причини за хиперурикемия. Полова и възрастова характеристика

Хроничните бъбречни заболявания все повече се признават като глобален здравен проблем и са необходими нови и ефективни стратегии за управлението им [62, 137]. Нивото на серумната пикочна киселина обикновено се повишава при пациенти с ХБЗ, но през последните 15 години този проблем се разглеждаше с ограничен интерес. От 5 години ХУ започна да се обсъжда от нефролозите като рисков фактор в

развитието и прогресирането на ХБЗ [160, 176, 217]. Оказа се, че тя е често срещано състояние, което може да доведе до отлагане на уратни кристали в тъканите и да причини прогресивна бъбречна и ставна увреда. Установиха се данни за ролята на ПК като самостоятелен рисков фактор за развитие и на сърдечносъдови заболявания [66, 67, 158, 291]. Няколко скорошни проучвания показаха възможна връзка между серумната ПК и развитието и / или прогресията на ХБЗ при пациенти с и без захарен диабет [26, 27,138,154].

Направен е мета анализ на електронни бази данни от 13 проучвания с включени общо 190,718 участници за ролята на хиперурикенията и ХБЗ. Четири от проучванията включват САЩ или популациите на западните страни и девет проучвания са проведени с азиатските популации. По отношение на географското разпределение и анализ на подгрупите е установена по-силна връзка между степента на ХУ и развитието на ХБЗ в западните страни в сравнение с азиатските популации [141, 175, 276]. Смята се, че тази разлика може да се дължи на раса, географски или диетични различия, като и западна диета, която съдържа повече пурини в храните [5, 202, 242].

В САЩ хроничните бъбречни заболявания присъстват в над 13% от населението, което ги прави по-разпространени и от захарния диабет [69, 207, 246]. Използвайки актуализираната класификация на хроничните бъбречни заболявания е направен анализ, от който се установява, че разпространението на ХБЗ сред пациентите с диабет е 43,5%, а разпространението при намалена бъбречна функция с ГФ <60 ml/min/1,73 m2 е 22,0%. Диабетното бъбречно заболяване е единствения силен предиктор за смъртност при пациенти с диабет [224, 236]. Освен това, ХБЗ е свързана с осем до десетократно увеличение в кардио-васкуларна смъртност [278], и неговото присъствие е негативен рисков фактор при

пациенти с диабет и хипертония [62, 260, 276]. В развитите страни като САЩ, диабетното бъбречно заболяване е водеща причина за краен стадий на бъбречно заболяване [236].

Разпространението на ХБЗ ще се увеличи от 13,2% 2014г. до близо 17% през 2030г. Наскоро публикувани прогнози предполагат, че повече от половината от пълнолетните американци на възраст от 30 до 64 години, без ХБЗ ще развият такова през живота си [135, 207]. Прогнозира се, че броят на американците на възраст 30 и повече години с ХБЗ ще достигне 28 милиона през 2020 г. и около 38 милиона през 2030г. [135]. Това увеличение показва, че разходите за подобряване качеството на пациентите с ХБЗ ще доведе увеличаване на разходите в здравеопазването и съответно подчертава необходимостта от допълнително разработване на нови интервенции, за да се забави появата и прогресирането на ХБЗ [7, 266, 271].

Разпространението и честотата на ХУ в населението на света постоянно се увеличава през последните 40 години [86, 229]. С бързото икономическо развитие и увеличаване на продължителността на живота, разпространението на хиперурикемията в Китай и други развиващи се страни е станало още по-важно [175, 176]. Проучванията за разпространението на хиперурикемията и отношенията им с метаболитния синдром при здрави възрастни тайландци предполагат, че разпространението на хиперурикемията е 10,6% в общата популация на Таити и до 24,4% сред тези в Банкок. В допълнение, се наблюдава пряка връзка между нивото на пикочната киселина и разпространението на метаболитен синдром [178, 269]. ХБЗ са по-чести в развиващите се страни и тези с голям брой малцинствено население [7, 176, 256].

Повечето публикации през последните години отчитат съществено нарастване на болните, както с подагра, така и с ХУ. За 4 годишен период

болните с подагра са се увеличили от 6.7/ 1000 до 9.1/ 1000 през 2009г, което според авторите е свързано с възрастта и е 4 пъти по-изявено при мъже. За същия период пациентите с хиперурикемия също са нараснали от 85.4/ 1000 до 119.3/ 1000 [226, 265]. Честота на подагра варира в различните популации от 1 до 15.3% [44]. В Англия за периода от 2000-2007г. от 1 775 505 болни, 24 768 са били с новодиагностицирана подагра, по-често при мъже и нараствала с възрастта [47]. Честотата на подаграта в САЩ се е увеличила от 2.9/1000 през 1990 до 5.2/1000 през 1999, предимно при пациенти над 65г., а при мъже над 75г. се удвоява. Наблюдавано е, че при възрастните болни и от двата пола много често се касае за първична, а не за вторична подагра [82]. Сред южно австралийската популация подаграта е 5.2%, по-често при мъжете, а хиперурикемията е 16,6% [176, 229]. Свързана е с индекс на телесна маса (ИТМ) и бъбречни заболявания [176]. Според данните на 45 098 болни, при мъжете под 40г.възраст ПК корелира със систолното и диастолното артериално налягане (АН), при тези от 40 до 59г., резултатите са сходни, но предимно за диастолното АН. Тази връзка не е значима при мъже и жени над 60 години [182]. При болни с ХУ, рискът от поява на албуминурия и бъбречни заболявания за 5 годишен период значимо нараства, като тя е причина и за лош контрол на АН [94, 95, 168].

Поради ограничената информация относно тежестта на подагра при пациенти с ХБЗ е направен анализ на разпространението и корелатацията им в голямо проспективно проучване в Германия. От него е установено е, че подаграта се среща често сред пациентите с ХБЗ и ниската гломерулна филтрация и е силно свързана с нея. Отчетено е, че фармакологично управление на подагра при пациенти с ХБЗ не е оптимално [134].

В едно проучване в северната част на Китай е направен анализ на разпространението на ХУ сред населението. От него се установява, че в

предградията на големите градове са имали най-високо разпространението на ХУ [176]. Направен е анализ на разпространението на ХУ между земеделските райони и големите градове, което показва по-голяма честота в замеделските райони. Установение разликите в разпространението ХУ по географски регион предполага, че това се дължи на небалансирано икономическото развитие и степента на здравното образование. Поради това следва да бъдат засилени мерките за превенция на ХУ, да се подобри качеството на живот и така да се намалят на разходите за здравеопазване. В същото проучване е доказано съотношението на коефициентите на ХУ е 1,92 пъти по-висока при мъжете, отколкото при жените [176].

В предградията на големите градове с по-високи стандарти на живот, нивата ХУ достигат 20,3%, докато ХУ е само 10,4% в малки и средни градове с по-ниски стандарти на живот. Повишаване на жизнените стандарти води до серия от промени в храненето и обмяната на веществата, които могат да имат значително въздействие върху ХУ [176]. Разпространението на ХУ е свързано с нивото на регионално икономическо развитие и жизнения стандарт. Разпространението на ХУ е по-висока в предградията защото там няма добра здравна просвета. В Китай подобно на други страни [175, 69] се отбелязва, че разпространението ХУ при жените се увеличава след менопаузата, което е в съответствие с защитната функция на естрогените. При участници на възраст над 75 години, разпространението на ХУ е по-висок при жените, отколкото при мъжете. Това може да се дължи по-бързото намаление на бъбречната функция на възрастните жени, резултат на лош ХУ буферен капацитет. Нивата на ПК са високи при млади мъже. Те могат да бъдат свързани с високи нива на андрогени при млади хора, които водят до повишена реабсорбция на ПК в бъбреците [266]. За разлика от други доклади [195], това проучване установява, че най-ниското разпространение

на ХУ е при мъжете на възраст 55-64 години, както и възможните причини са, че китайските мъже в тази група са пенсионери. На тази възраст тежкият труд и умствената работа също намаляват, заедно с промените в начина на живот и отделянето на по-голямо внимание върху здравето. Всички тези фактори, може да допринесат за контрол на относителните нива на пикочната киселина на мъжете във възраст до 55-64 години.

Правителствотона Китай е предложило да се разработи програми за ефективно контролиране на метаболитни нарушения, включително ХУ. Личните навици са тясно свързани с ХУ. Допълнително внимание трябва да се обърне към здравословен начин на живот както и ранно начало за контрол на затлъстяването и липидни нарушения. Това ще доведе до ефективно намаляване на риска ХУ и ще се избегне появата на подагра [176].

Серумните нива на ПК може по различен начин да повлияват бъбречната функция при мъжете и жените. Причините за разликата в ефектите на ПК в серума между половете върху функцията на бъбреците не са напълно изяснени. Някои от възможните причини са половите хормони. Докладвано е, че ефектите на естрадиол, прогестерон, и тестостерон засягат транспортерите на ПК като урат транспортер 1, глюкозен транспортер 9 и натриев-свързан монокарбоксилат транспортер 1 в експерементални модели (бъбреците на мишка) [128, 175, 266].

Има уникални рискови фактори за жените и мъжете. При първите са предимно демографски характеристики, като например семейно положение, докато за мъжете са предимно лични навици като диетичните навици с прием на повече месо, тютюнопушене, консумация на алкохол, както и време за сън. Този интересен феномен показва, че мъжете имат по-малко загриженост за здравето им. Така активните мерки за интервенция за намаляване на ПК може да са по-ефективни при мъжете. В допълнение,

проучването установи също, че участниците от транспортни и правителствени агенции са имали висока разпространение на ХУ (19,7% и 19,2%). Обща характеристика на тези две професии е дългия период на седнало положение. Освен това, тя може да се дължи на невъзможността на транспортни работници и служители да уринират навреме. Тези данни изискват допълнителни проучвания [176, 244].

Две проучвания на Chen и сътр. съобщават, че съществува по- силна връзката между хиперурикемия и ХБЗ при мъжете, отколкото при жените. Въпреки това, резултатите от този анализ на подгрупите са установили, че мъжете и жените са имали еднакви рискове за развитие на ХБЗ и прогресия на ХБЗ свързана с хиперурикемия. Следователно са не обходими по-задълбочени етиологични проучвания [173, 196].

Отчита се увеличаване на честотата на подаграта и при жени, особено при възрастната популация. При анализ на данни от Framingham Heart Study при наблюдение за над 52 годишен период (1950г-2002г) се наблюдава значимото й нарастване, особено при възрастни [23, 48]. Жените с ХУ са с по-висока смъртност, което я определя като независим рисков фактор за смърт. Мъжете имат по-голям риск от развитие на подагра, но половата разлика почти изчезва с напредване на възрастта. Според National Health and Nutrition Examination Survey III, съотношението мъже /жени е 7:1 / 9:1. Петдесет процента от болните над 60г. с новодиагностцирана подагра са жени и броят им нараства над 80г. Постменопаузните жени, особени тези, приемащи диуретици, могат да развият подагрозен артрит и тофи [64]. При анализ на 92 535 жени, проследени за 16 години и без подагра в началото, честотата на подаграта нараснала от 0.6 за 1000 човеко-години при тези под 45г. на 2.5 при тези над 75г., вероятно във връзка с хормоналните промени [124, 181].

За нарастването на честотата на подаграта и ХУ допринасят и по-голямата продължителност на живота, приемът на ниски дози салицилати и диуретици [252]. Количеството на пикочната киселина в организма се повишава с напредването на възрастта, а това води до отлагането на уратни депозити в тъканите [10].

Дозата на Аспирина от 75 до 84 mg повишава серумното ниво на пикочната киселина с приблизително 6%, а клирънсът се понижава с 23%. В тези дози аспиринът често се предписва заради антитромботичните си ефекти [242]. При болни с бъбречна недостатъчност благоприятният ефект на аспирина в лечението на коронарната артериална болест е доказан. Приемът му в ниски дози се препоръчва от кардиолозите, защото не предизвиква повишен риск от кървене или влошаване на бъбречната функция. Според настоящите кардиологични препоръки ниска доза аспирин може да бъде използвана за първична профилактика при болни, които се нуждаят от диализа и като вторична профилактика на коронарна артериална болест при болни с хронична бъбречна болест [45].

Диуретиците често се използват при болните с хронична сърдечна недостатъчност и задръжка на течности и са едно от основните средства при лечението на артериалната хипертония. Когато се назначават еднократно, те повишават екскрецията на пикочна киселина през бъбреците, докато хроничната им употреба намалява нейното отделяне [252, 253]. Лечението с ниски дози бримков диуретик, напр. 5 mg еквивалент на тораземид, не се асоциира с последващо развитие на хиперурикемия [85, 225].

През 2006 г. Janssen докладва, че развитието на подаграта зависи по-скоро от състоянието, за което диуретиците се предписват, отколкото от употребата на самите медикаменти [136]. Обикновено диуретиците се включват при състояния, които се характеризират с намалена екскреция на

урат – хипертония и сърдечна недостатъчност. Лечението с ниска доза диуретик може да е ефективно при болни с артериална хипертония, но тази ниска доза е недостатъчна при болни с хронична сърдечна недостатъчност, които често страдат и от хронична бъбречна недостатъчност. Проучването Systolic Hypertension in the elderly (SHEP) установява, че при болни, лекувани с тиазиден диуретик за артериална хипертония и съпътстваща ХУ, не е констатиран благоприятен ефект върху сърдечно-съдовата система, в сравнение с болните, приемащи плацебо [76].

Гладът, диабетната кетоацидоза и лактатната ацидоза водят до натрупването на органични киселини, което компетитивно инхибира екскрецията на пикочната киселина [89]. Приемът на алкохол променя баланса между пируват и лактат, а това намалява бъбречната екскреция на урат [9]. Консумацията на алкохол се характеризира с повишен разпад на АТР и повишен синтез на пикочна киселина. Поради това приемът му се асоциира с повишен риск от подагра [10, 258].

Диетите с високо съдържание на месо, захар (фруктоза) и бирата са добре известни рискови фактори за хиперурикемия [63]. Фруктоза от добавени захари е важна, тъй като приемът и от животни и хора е силно свързан с развитието на метаболитен синдром [64, 180]. Някои, но не всички изследвания показват, че фруктозата от добавени захари увеличава риска от хипертония и бъбречни заболявания [67, 68]. Прилагането на фруктоза в плъхове също възпроизвежда повечето от бъбречна хемодинамичните ефекти на експериментален хиперурикемия и може да причини бъбречно заболяване, което може да се блокира чрез намаляване нивата на пикочната киселина [44, 70].

Интоксикацията с олово и кадмий, също може да повиши серумните нива на ПК, чрез блокиране на бъбречната екскреция на пикочна киселина.

Хроничните ниски нива на олово също са силно свързани с развитието на ХБЗ [72]. Бъбречната патологията в хронична интоксикация с олово е свързано с развитието на микроваскуларно заболяване, гломерулосклероза и интерстициална фиброза, подобен на това, което се наблюдава при пациенти с подагра [73]. Освен това, приложението на олово на животни с ХБЗ е свързано с развитието на хиперурикемия и ускоряване на бъбречното заболяване [74, 182]. В тези животни, приложението на алопуринол може да намали системната хипертония, но ренопротекция не е в състояние да се оцени поради токсичността от лечението в резултат на отлагането на алопуринол и ксантинови кристали [74].

Генетичните фактори също се приемат за причина за ХУ. Фамилна ювенилна хиперурикемична нефропатия (известен също като медуларено кистозно бъбречно заболяване тип 2) е резултат от мутация в уромодулин [239, 241] и е свързана с прогресивна бъбречна болест с развитието на гломерулосклероза и тубулоинтерстициален фиброза. Въпреки, че в някои проучвания не са наблюдавани никакви ползи от понижаване на нивото на ПК в бъбречните заболявания [126, 212, 227], други показват, че ранното започване на лечение с алопуринол може да предотврати прогресията на бъбречното заболяване при тези условия [97, 53]. Полиморфизми на уромодулин наскоро бяха идентифицирани чрез скрининг на целия геном. Установи се, че са свързани с развитието на ХБЗ и ХУ при хората [157, 177, 239, 241].

Епигенетични фактори също са възможни. Такъв е ниско тегло при раждане е свързано с повишена серумната пикочна киселина при новороденото и майката поради малък брой нефрони. Покачването на нивото на ПК продължава през цялото детството и юношеството и е свързано с ендотелна дисфункция и развитието на хипертония [50, 101].

3. Патофизиологични механизми и хистологични изменения в бъбреците.

Генезата на ХУ и подаграта е многофакторна, като често причините са смесени - генетични, инсулинова резистентност, артериална хипертония (АХ), ХБЗ, затлъстяване, диети, използване на диуретици, консумация на алкохол и газирани напитки, повишен прием на фруктоза и др. Установиха се промени и в гена SLC2A9 (глюкозен транспортер А9), който транспортира глюкозата, като генетични варианти на този транспортер се свързват с появата на ХУ, подаграта и болестта на Алцхаймер [117, 230].

ХУ при бъбречни заболявания се дължи обичайно на намалена способност да се екскретира ПК от бъбреците [148, 160]. Семейства с нисък бъбречне екскреторен капацитет за ПК могат да развият клинични прояви на подагра [126, 230]. При обратимите фактори като някои диуретици и метаболити под формата на лактати и кетонови тела ХУ се дължи на ниска уринна екскреция на ПК. Когато се развие бъбречно заболяване, дори преди да намалее гломерулната филтрация , клирънсът на ПК намалява и е налице тенденция за повишаване на серумната и концентрация. [174, 253]. Важно за развитие на ХУ е серумното ниво на ПК преди поява на бъбречното заболяване, степен на продукция на ПК и в частност от приетите с храната пурини [198]. Абсолютната екскреция на на ПК в урината намалява и се повишава елиминирането на ПК чрез храносмилатлния тракт. Въпреки гломерулното намаляване в уринарната елиминация на ПК, екцкрецията и през нефрона в действителност се повишава. Повишаването на плазмената концентрация на ПК не е прогресивно при бъбречна недостатъчност поради тези адаптативни механизми и рядко надхвърля 10 mg/dl при стабилна хронична бъбречна недостатъчност (ГФ под 60 ml/min/1,73 m2). При по-високи концентрации в тези случаи покава, че е налице добавъчен механизъм [3, 5, 137].

При дългогодишна подагра се образуват класическа подагрозна нефропатия с образуване на тофи в кортико-медуларното свързване и дълбоко в медулата [8, 18]. Хроничната ХУ може да доведе до преципитация на кристали ПК основно в дисталната част на събирателните канали и интерстициума. Депозитите от кристали на ПК могат да индуцират клетъчен или тъканен отговор, характерен за тофите. Интерстициалните микротофи могат да засегнат бъбречната функция и да индуцират хипертония. В бъбречния тубул могат да се образуват кристали от ПК, които да се поемат и асимилират от тубулните епителни клетки. Някои от тези кристали могат да преминат и да предизвикат клетъчен отговор [4, 6, 274].

Няколко специфични варианта на бъбречно заболяване е доказано, че имат връзка с развитието на ХУ и подагра. Това са предимно тубулоинтерстициалните бъбречни заболявания, като хроничната оловна нефропатия, поликистоза на бъбреците, бъбречна амилоидоза, медуларни кистозни болести, аналгетична нефропатия, обструктивни нефропатии и много фамилни бъбречни заболявания като болест на Фабри [5, 9].

Пикочната киселина е известно, че причинява ендотелна дисфункция [192], мускулна клетъчна пролиферация на съдовите гладкомускулни клетки, повишена IL-6 синтез, и увреждане на продукцията на азотен оксид, всеки от които може да допринесе за развитието на ХБЗ [30, 284].

Пикочната киселина може да предизвика бъбречна артериолопатията в животински модели. Дали съществува такава връзка при пациенти с ХБЗ е било неизвестно. След анализ на материали получени от ПББ при болни с ХУ и ХБЗ се отчитат хиалинозата на бъбречните артериоли и задебеляване на съдовата стената. От направените анализи се доказва, че хиперурикемия може да бъде свързана с увреждане на бъбречние артериоли при пациенти с ХБЗ [153].

Нивата на ПК обикновено се повишават при пациенти с ХБЗ, но дали ПК играе причинна роля в ХБЗ остава въпрос на дебат [137, 144]. Едно скорошно проучване на бъбречни биопсии при 167 японски пациенти с ХБЗ (ГФ <60 мл / мин / 1,73 m2) е установила, че след коригиране за възраст, пол, хипертония, диабет, и ГФ, нивото на ПК над 7.2 мг / дл се свързва с задебеляване на бъбречната артериалната стена и хиалиноза в съответствие с бъбречната артериолопатията [122]. Предположението, че ХУ е рисков фактор за ХБЗ е подкрепена от много изследвания. Предклинични данни показват, че индуцираното от хиперурикемия бъбречно увреждане се дължи на множество кристал независими механизми, включващи бъбречно медиирана вазокострикция от ендотелна дисфункция, възпаление и активиране на ренин-ангиотензиновата система [143, 218, 184, 235, 237]. ХУ също така се свързва с аферентна бъбречна артериолопатията, тубулоинтерстициална фиброза и бъбречно възпаление [34, 190, 199].

Хроничното бъбречно заболяване при болни от подагра се счита за лош прогностичен фактор, защото утежнява хиперурикемията и ограничава лечението с високи дози урат-понижаващи медикаменти. Бъбречната болест, независимо от своята етиология, може да предизвика хиперурикемия, тъй като дебит на урината под 1ml/min се асоциира с намалена екскреция на урати [10]. Преди въвеждането на урат-понижаващата терапия 10-25% от болните с подагра са стигали до терминална бъбречна недостатъчност [166, 259]. Напредналата бъбречна недостатъчност се характеризира с по-малко подагрозни кризи. От изследванията в тази насока се установява имуносупресия на моноцитите при стимулация с мононатриевоуратни кристали, в резултат на което секрецията на проинфламаторни цитокини намалява. Това обяснява по-малкия брой подагрозни кризи при болни с хронична бъбречна

недостатъчност, въпреки високото ниво на пикочната киселина в серума [210, 240].

Според данните на ERA-EDTA подагрозната нефропатия е причина за развитие на терминална бъбречна недостатъчност при 0,6 до 1,0% от болните на диализно лечение [4].

Хиперурикемията предизвиква артерилопатия на прегломерулните съдове, нарушава авторегулаторния отговор на аферентните артерили, в резултат на което се стига до гломерулна хипертония и облитерация на лумеан с последваща бъбречн хипоперфузия. Последваната исхемия предизвиква тубулоинтерстициално възпаление, фиброза и артериална хипертония [142, 156, 179, 188].

Кристали пикочна киселина прилепват към повърхността на бъбречни епителни клетки и индуцират остра възпалителна реакция [270]. Хиперурикемията е причина за артериопатия на вас аференс и тубулоинтерстициална фиброза в бъбреците чрез активиране на системата ренин-ангиотензин- алдостерон [21,190, 286]. Също така е установено, че хиперурикемия активира цитоплазмена фосфолипаза А2 и възпалително транскрипционен ядрен фактор фактор капа-β, които инхибира проксималната тубулна пролиферация [118, 174].

Хиперурикемията причинява промени в бъбречната физиология и те водят до повишен риск от бъбречно заболяване [140].

Според NHANES 2007-2008, пациентите с хиперурикемия имат два пъти по-висок риск за развитие на ХБЗ (3-5 степен) (RR 2.32), като честотата на бъбречно увреждане в тази популация достига 20%. Зависимостта е правопропорционална [4, 5, 116].

Въпреки, че при ХБЗ, увреждането на бъбречната функция води до нарастване на ПК, данните от експериментални проучвания обясняват и

обратната зависимост – патологично повишените концентрации на ПК да водят до развитие и прогресия на ХБЗ [198].

IgA нефропатия (ИгА нефропатия) е най-често срещаният тип на първичен гломерулна заболяване, характеризиращо се с променливи тубулоинтерстициална лезии, и може да прогресира до краен стадий на бъбречно заболяване с течение на времето [74, 290]. При пациенти с ИгА нефропатия нивата ПК са показали, че корелира с бъбречна увреждане [77, 200] и прогресия на ИгА нефропатия [79]. В едно скорошно проучване на 93 пациенти с ИгА нефропатия, изходни нива ПК значително прогнозира промяната в ГФ над 6-месечен период след отчитане на множествен фактори, включително изходно ГФ и нивото на албумин [28]. В дългосрочно проучване (средно проследяване от 5 години) на 348 последователни случаи на ИгА нефропатия, пациенти с високи нива ПК в началото на проучването са били значително поголяма вероятност за развитие намаляването на ГФ (41% срещу 16%) и се развивият кареин стадий на бъбречно заболяване (65% срещу 35%) в сравнение с пациенти със стойности ПК в рамките на нормалните граници [54].

При изследване на рисковите фактори за прогресия на ХБЗ се установява, че промените в серумните нива на ПК при здрави доброволци на средна възраст, които са до голяма степен в рамките на нормалните граници са чувствителен индикатор за промени в ГФ. Увеличаването на ГФ е свързано с намаляване на серумните нива на пикочната киселина, докато намаляване на ГФ е свързано с повишаване на серумните нива на пикочна [197, 201].

Проучване от Bellomo и сътрудници [32] при здрави нормотензивни индивиди показват, че серумните нива на ПК се свързва с риска от спад на ГФ в продължение на 5 години. Установено е, че за всеки 1.2 мг / дл повишение на нивото на серумната ПК има за намаление на ГФ от 10 мл /

мин /1.73 m2. От изследване направено от Iseki и сътрудници [128] се установява, че промените в ГФ свързани с промяна в серумните нива на ПК в продължение на няколко години, могат да представляват физиологични промени, но може също да бъде ранен индикатор на бъбречна дисфункция в здрава популация на средна възраст [197].

Връзката между хиперурикемията, прогресията на ХБЗ, сърдечно – съдовите заболявания и повишената смъртност е установена при анализ на данните на 177 570 от U.S. Renal Data System (USRDS) за 25 г. период, Според Vienna Health Screening проект върху 21 547 възрастни се отчита двойно по-голям риск от ХБЗ при болни с ПК 7.0–8.9 mg/dL и тройно по-висок при ПК над 9.0 mg/dL. Други големи проучвания като Atherosclerosis Risks in Communities и Cardiovascular Health Study, както и анализи на Okinawa General Health Maintenance Association Study също потвърждават асоциация между стойностите на ПК и терминална бъбречна недостатъчност. При анализ на данните от литературата в MEDLINE, EMBASE и Cochrane, абстрактите от годишната среща на American College of Rheumatology (ACR) – 2010/2011г. и Европейскаата лига срещу ревматизъм (European League Against Rheumatism) се установява, че при асимптомна хиперурикемия и подагра хазартният риск за сърдечно-съдова коморбидност е умерено повишен [149]. Това е една от причините, във връзка с която водещи ревматолози от 14 страни -Европа, Южна Америка и Австралия, след анализ на данни от различни проучвания разработват национални препоръки, включващи диагноза и поведение при подагра във връзка със значението й за кардиоваскуларната и бъбречна коморбидност, за захарния диабет и артериална хипертония. Според експертите, повишените стойности на ПК трябва да са „червен флаг” за метаболитен синдром и сърдечно-съдови заболявания [291]. Това е т.н. „Инициатива на трите Е-та” (Evidence, Expertise, Exchange). Въз основа на тях, различни

страни като Нова Зеландия, Австралия, Португалия и др. дефинират и собствени препоръки [23, 109].

Установено е, че повишено ниво на серумната ПК е маркер за ХБЗ, а не е причина за ХБЗ [32]. Въпреки това, последните епидемиологични проучвания са показали, че повишени серумни нива на ПК са свързани с развитието на бъбречно заболяване при хора [130, 281] и може да ускори бъбречно заболяване при животни [189, 234]. При 12-месечно проучване на обща епидемиологична популация без увредена бъбречна дисфункция разкрива, че серумните нива на ПК са положително свързани с албуминурия, което предполага, гломерулна увреда [256]. Леката ХУ може да доведе до пряка бъбречна токсичност при плъхове, които се проявяват чрез бъбречна вазоконстрикция, системна хипертония и тубулоинтерстициален увреждане и чрез кристал независим механизъм [188]. Пикочната киселина може да има тези ефекти чрез инхибиране на бионаличността на ендотелния азотен оксид, активиране на системата ренин-ангиотензин, и / или пряко влияние върху ендотелните и съдовите гладкомускулни клетки [143, 151, 289]. Тази хипотеза се подкрепя от клинични доклади, че повишаване на нивата на ПК са рисков фактор за хипертония [100, 203]. Едно изследване чрез УЗД показва, че повишаване на нивата на пикочна киселина са независим предиктор на ендотелна дисфункция при пациенти с ХБЗ [284]. В допълнение, пикочна киселина е установено, че повишава оксидативния стрес чрез ренин-ангиотензиновата система в култивирани човешки ендотелни клетки [185, 285].

Въпреки това, не всички изследвания са показали, че ХУ влошава бъбречно заболяване. Например, анализ на MDRD, определат ХУ като рисков фактор за сърдечно-съдови заболявания, но не и за бъбречна недостатъчност. Ефекът на ПК върху възпаление, оксидативен стрес, и ендотелна дисфункция със сигурност може да се влоши бъбречната

функция. ХУ активира ренин-ангиотензиновата система и допринася за системна и гломерулна хипертония при животински модели [96]. ХУ при тези модели са свързани с съдови увреждания и тубулоинтерстициална фиброза, които могат да бъдат облекчени чрез намаляване на нивата на ПК фармакологично [266, 278].

Независимо от това, дали повишена ПК е единствен маркер за субклинична хронична бъбречна дисфункция или независим рисков фактор за развитието на ХБЗ, особеното внимание е оправдано. Необходимо е да се подчертае необходимостта да се открият лицата с хиперурикемия, като ранна превенция, при която намалявайки нивата на ПК, може да се намали риска от развитие на ХБЗ [120, 201].

Две малки, краткосрочни проучвания на единични центрове са показали, че контрола на кръвното налягане води до забавяне на прогресията на ХБЗ след намаляване серумната ПК с алопуринол [253, 284]. Асоциацията на пикочна киселина и ХБЗ в гореспоменатите доклади предполагат, че ПК може да бъде директно токсична за бъбреците, и повишаване на нивата и могат да увеличат други фактори, които стимулират ХБЗ като хипертонията. Пикочната киселина може също да бъде рисков фактор за метаболитен синдром [72]. Освен това, повишаване на серумните и нива може да са независим рисков фактор за бъбречно увреждане [139].

От началото на 1990г. нефролози, съобщават, че хиперурикемия е свързана с ХБЗ [174]. Доказано е, че други рискови фактори, като високо кръвно налягане, метаболитения синдром и подаграта са свързани с него. Предстои да се изясни дали повишено ниво на ПК е независим рисков фактор за ХБЗ [33, 99]. Събраните данни показват, че ХУ може да бъде патогенен фактор за развитието на ХБЗ, а не просто маркер на намалена бъбречна екскреция на пикочна киселина [145, 225]. Няколко потенциални

механизми са били предложени за обяснение на причинно-следствена връзка между ХУ и ХБЗ. Като такива се посочват пролиферацията на гладко мускулни съдови клетки, ендотелна дисфункция, повишен синтез на интерлевкин-6, нарушена производство на ендотелен азотен оксис и инсулиновата резистентност [91, 146, 276]. Някои нефролози препоръчват задължително изследване и на пикочна киселина при пациенти с ХБЗ и на тези с висок риск за развитие на ХБЗ [132]. Така например, в проучване на над 20 000 здрави австрийци, серумните нива на ПК са били 7-8.9 мг / дл и ≥ 9 мг/ дл. При тях шансовете за развитие на ХБЗ нарстват съответно от 1,74 и 3,12 [25].

Хроничното бъбречно заболяване увеличава риска от краен стадий на бъбречно заболяване и сърдечно-съдови заболявания (ССЗ). В Япония, разпространението на ХБЗ е приблизително 13% от възрастното население. Рискът от кардиваскуларна болест увеличава с намаляване на ГФ [108, 147].

Хиперурикемията е доказано, че причинява промени в бъбречната физиология. Chonchol и др. използва проспективни кохортни проучвания за изследване на сърдечно-съдовото здраве, което включва над 4600 пациенти. Основната кохортата има ниво на пикочната киселина и GFR измерени в началото и в години 2, 5, и 9, като има предвид, афроамериканската кохортата има изследвани нива от проучването само през години 5 и 9 години. Тези промени водят до повишен риск от бъбречно заболяване. Намаляване на бъбречната функция е определена като годишен спад в GFR от най-малко 3 мл / мин / 1,73 m2 и хронично бъбречно заболяване се определя като приблизително GFR (ГФ) по-малкоиот 60 мл / мин / 1,73 m2 при пет години на основните кохорта и девет години за афро-американата кохорта. От това проучване е установено,

че нивото на пикочна киселина в началото не се свързва с развитието на хронични бъбречни заболявания [61].

Iseki и сътрудници анализирани данни от над 6000 японски пациенти, които са участвали в здравен скрининг на два пъти, 2 години един от друг. След направените анализи авторите стигат до заключение, че серумните нива на ПК може да са основателни, за да се определи кои пациенти са с по-висок риск от развитие и влошаване на бъбречната функция в близкото бъдеще [130].

Weiner и сътрудници извършва проучване сред повече от 13 000 хора с нормална бъбречна функция (среден ГФ = 90,4 мл / мин / 1,73 m2) и е установено, че 7,9% от кохортата развита бъбречно заболяване с проследяване на 8,5 години. Логистични регресионни модели определят, че изходно повишените серумни нива на ПК прогнозират влошаване на бъбречната функция, независимо от възраст, пол, раса, диабет, високо кръвно налягане, употреба на алкохол, тютюнопушене, липиди, и изходното ниво на бъбречната функция [281].

4. Хиперурикемия, метаболитен синдром и захарен диабет

Проучванията за разпространението на ХУ и отношенията им с метаболитен синдром при здрави възрастни тайландци предполагат, че разпространението на ХУ е 10,6% в общата популация на Таити и до 24,4% сред тези в Банкок. В допълнение, се наблюдава пряка връзка между нивото на пикочната киселина и разпространението на метаболитен синдром [6, 8].

Метаболитният синдром е състояние на инсулинова резистентност, което се характеризира с повишени стойности на артериалното налягане, повишена кръвна захар и триглицериди, понижен HDL холестерол и абдоминално затлъстяване [90]. Според общоприетата дефиниция и

консенсуса, приет през 2005 г. от Международната диабетна федерация, диагнозата на метаболитния синдром се базира на наличие на централно (абдоминално) затлъстяване, за каквото се приема обиколка на талията над 94 cm при мъже и над 80 cm при жени (за европеидната раса), както и наличието на поне още два от следните 4 критерия:

–Повишени триглицериди в серума (стойности над 1.7 mmol/l или нормални при лечениесъс специфични средства).

–Намалени серумни нива на HDL (под 1.0 mmol/l за мъже, под 1.3 mmol/l за жени).

–Повишено артериално налягане (систолно над 130mmHg, диастолно над 85 mmHg) или прием на антихипертензивни медикаменти.

–Отклонения в глюкозната хомеостаза: захарен диабет тип 2, предиабет (нарушена гликемия на гладно, нарушен глюкозен толеранс при обременяване с глюкоза) или прием на медикаменти за корекция на същите.

При болни с метаболитен синдром средното серумно ниво на пикочната киселина е по-високо в сравнение с контроли [195]. Серумното ниво на ПК корелира с честотата на метаболитния синдром [230]. От анализа на NHANES III се демонстрира повишена честота на метаболитен синдром при пациенти с хиперурикемия – 70.7% при тези със серумна концентрация на ПК над 590 mcmol/l спрямо 18.9% при тези със стойности на ПК под 360 mcmol/l [287]. Подобна зависимост е била наблюдавана и при пациентите с подагра – честотата на метаболиния синдром в тази популация достига 62.8%, съпоставена с 25.4% за контролите [60]. Отбелязано е, че връзката между хиперурикемията и метаболитния синдром не зависи от бъбречната функция. Причината за тази асоциация все още не е установена. Една от пресечните точки между пикочната

киселина и метаболитния синдром е фруктозата [180, 248]. Неконтролираният фруктозен метаболизъм води до повишен вътреклетъчен разпад на АТФ, повишен синтез на пикочна киселина, ендотелна дисфункция, оксидативен стрес и повишена липогенеза [150, 159]. Увеличеният прием на фруктоза предизвиква инсулинова резистентност и други прояви на метаболитния синдром. Nakagawa и сътр. са провели изследване върху плъхове, хранени с богата на фруктоза храна, със и без прием на урат- понижаващи медикаменти. Плъховете не-приемащи урат-понижаваща терапия са развили хиперинсулинемия, хипертриглицеридемия, артериална хипертония и обезитет [203]. Carnethon и сътр. установяват, че повишеното серумно ниво на пикочната киселина при 9000 болни без диабет се асоциира с повишен риск от развитието на инсулинова резистентност [45]. E.Krishnan и сътр. анализират данните на 5012 болни на възраст между 18 и 30 г., проследени за 15 г. При включването им в проучването са били без диабет. Авторите са установили, че болните с хиперурикемия са били с 1.36 пъти по-висок риск от развитието на инсулинова резистентност [159]. Няколко изследователи са документирали връзката между пикочната киселина и захарниядиабет тип 2 [155, 260]. Не всички проучвания, проведени в тази насока, установяват значима асоциация между двете състояния. От мета анализ на 11 кохорти с 43000 участници е установена корелация между серумното ниво на пикочната киселина и развитието на диабет тип2. Авторите доказват 17% повишен риск от диабет с всяко покачване на пикочната киселина с 59.5μmol/l [155]. Някои изследователи са установили, че серумното ниво на пикочната киселина се повишава преди изявата на диабета, след което с неговото прогресиране се понижава [139]. В проспективно проучване, проведено в Япония с 6356 мъже, пикочната киселина не се е асоциирала с повишен риск от развитието на диабет тип 2 [122, 260]. От друга страна, тя има предиктивна стойност за

развитието на коронарна болест и бъбречна увреда при болни с диабет тип2. При болни с диабет тип 2 и съхранена бъбречна функция хиперурикемията е независим рисков фактор за развитието на хронична бъбречна недостатъчност [187, 293].

В редица проучвания е документирана връзка между затлъстяването и засягането на бъбреците, сърцето и съдовете [122, 161, 219, 251]. Това още повече затруднява определянето на самостоятелното значение на хиперурикемията, защото тя обикновено е в контекста на метаболитния синдром. Усилено се проучват механизмите на хиперфилтрацията, повишеното вътрегломерулно налягане, RAAS, симпатикусовата активация, провъзпалителните фактори, оксидативния стрес върху функцията на сърцето и коронарното кръвообращение при затлъстяване [170]. Adam W. и сътр. изследват обезни мишки и ги сравняват със здрави. При обезните намират активирана RAAS, повишаване на свободните радикали в миокарда, смущения в инсулиновите сигнали и нарушения в глюкозното усвояване, натрупване на колаген и еластин в миокарда и нарушение преди всичко в диастолната функция на сърцето. В бъбреците намират данни за хиперфилтрация, намаление на натриуретичния пептид, сигнификантни промени в подоцитите и епитела на проксималния тубул [17]. Някои автори свързват хиперфилтрацията с инфламаторните адипокини и предизвиканото от тях повишено вътрегломерулно налягане [89, 183, 251]. От друга страна, нарастването на честотата на затлъстяването, хроничните бъбречни и сърдечни заболявания в САЩ става паралелно с нарастването на консумацията на фруктозни сокове и сиропи [40, 60]. Изследвания показват връзка на албуминурията и покачването на серумния креатинин с консумацията на фруктозни сокове и сиропи. Едно от възможните обяснения освен затлъстяването е и повишеният

разпад на нуклеотидите, водещ до повишено ниво на пикочната киселина [40, 247].

Разпространението на метаболитен синдром при възрастни в САЩ е в положителна корелация с серумните нива на пикочната киселина [59]. При затлъстяване и метаболитен синдром възникнали в по-ранна възраст поради фактори в начина на живот, подобряването начина на живот могат да доведе до потискане на влошаване на бъбречната функция [115, 197].

В няколко проучвания при пациенти със ЗД тип1 повишените стойности на серумната ПК над изходно ниво са показали, че може да се предскаже развитието на ХБЗ [97, 131, 231]. Един скорошнен множествен регресионен анализ се извършва върху 1108 пациенти със ЗД тип 1, в който ПК се определя като третия най-важен рисков фактор след тумор-некротизиращ фактор 1 и албуминурия, свързани с началото на прогресивен спад на бъбречната функция [164]. Подобни резултати са наблюдавани при пациенти със захарен диабет тип 2. Например, в едно проучване на 1449 пациенти със захарен диабет тип 2, с нормална бъбречна функция, и без протеинурия, са били проследени в продължение на 5 години, за да се прецени наличието на ново начало ХБЗ [62]. По време на период от 5 години, кумулативната честота на ХБЗ е значително по-висока при пациенти с изходен хиперурикемията (> 7.0 мг/ дл) в сравнение с тези, които нямат хиперурикемията (29,5% срещу 11,4%). Един мултивариантен анализ при тази група на пациенти със захарен диабет тип 2 потвърди, че ХУ, заедно с по-напреднала възраст, употреба на антихипертензивни лекарства, и по-ниска ГФ и по-високата албуминурия в началото на проучването, е независим рисков фактор за развитието на ХБЗ [62].

Въз основа на данните от няколко експериментални модела с участието на животни е доказано, че фруктозо-индуцираната

хиперурикемия води до инсулинова резистентност, артериална хипертония и бъбречно увреждане. Този процес може да бъде забавен чрез прилагане на ксанти оксидазни инхибитори [203, 150, 285].

Предложени са два възможни патогенетични механизма, чрез които хиперурикемията провокира инсулинова резистентност (ИР) и хиперинсулинемия. На първо място, патологично високите концентрации на ПК понижават бионаличността на азотния окис (NO) в ендотела, което води до нарушения във въглехидратния метаболизъм, тъй като NO е необходим за усвояване на глюкозата от скелетната мускулатура. Вторият механизъм е свързан с възпалителните и оксидативни промени в мастната тъкан, провокирани от хиперурикемията [151, 249, 289].

В животински модел на мишки със затлъстяване и хиперурикемия, приложението на алопуринол е било асоциирано с намаляване на степента на макрофагна инфилтрация на мастната тъкан, повишаване на стойностите на адипонектин и повлияване на ИР [249].

Големите популационни проучвания при хора също подкрепят връзката между високите нива на ПК и ИР [193, 276]. Клинично изследване в САЩ с участието на над 5000 възрастни без диабет, проследени за период от 15 години, установи, че болните с хиперурикемия (ПК над 420 μmol/l), са по-склонни да развият ИР (HR 1.36) и ЗДТ2 (HR 1.87) [161].

В друго проучване направено в Азия от Hai-Lun Sun и сътрудници е търсена връзка между ХУ, метаболитния синдром и захарния диабет при млади хора. Проследени са произволно избрани 8,005 пациенти за период от 10 години. Измерванията на пикочна киселина са използвани за прогнозиране на бъдещи появата на метаболитен синдром, високо кръвно налягане и диабет тип 2. Установено е, че при млади хора (между 10-15г.) с високото ниво на пикочна киселина има по-голяма вероятност от

развитие на хипертония при двата пола и метаболитен синдром при мъжете след 10 години на проследяване. Въпреки това, нива на пикочна киселина не повлияват появата на диабет тип 2 в двата пола [161, 193].

Резултатите от проекта NHANES 2007-2008г. показват, че пациентите с хиперурикемия са рискови за развитие на ЗДТ2 (RR 1.63), като ефектът е дозозависим. Болните с подагра също са изложени на повишен риск за ЗДТ2 – честотата на метаболитното нарушение достига 25.7% в тази популация спрямо 7.8% за контролите [292].

Някои автори препоръчват използването на ПК като предиктор за смъртност, независмо от причината, при възрастни пациенти със ЗДТ2 [124, 127].

Авторите на проучване, проведено в Тайван, установяват, че затлъстяването и хипертриглицеридемията повлияват серумната концентрация на ПК, което може да доведе до развитие на подагра [237].

5. Връзка между хиперурикемията, артериалната хиперония и сърдечно-съдовата заболеваемост

Доказана е връзката между подагра, хиперурикемия и артериалната хипертония. Епидемиологични проучвания отчитат зависимостта между нивото на пикочната киселина и хипертонията, като лечението на хиперурикемията с ксантиноксидазни инхибитори намалява и стойностите на АН. Според някои автори при начална хипертония само с прилагане на уратопонижаваща терапия артериалното налягане се нормализира [79, 264]

Зависимостта на АН и ХУ се потвърждава и от анализ на данните от National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) 1988–1994г. и 1999–2010г.[282]. Обобщава се, че хиперурикемията/подаграта е значително по-честа сред пациентите с неконтролирана хипертония и допълнителни сърдечно-съдови рискови фактори. Установена е

положителна корелация на хиперурикемията с хипертонията, с индекса на телесна маса и с холестерола и негативна с гломерулната филтрация и с HDL холестерола [167, 279].

През 2008г. в САЩ повишени стойности на артериалното налягане са установени при 46,000 амбулаторни прегледа, като 10 000 (15%) от тях са били и с хиперурикемия [48]. Метаанализ на 11 студии доказва по-високата честота на хипертония сред болните с ХУ, като този риск е по-значим при млади пациенти и при жени. Установена е асоциация между увеличените серумни нива на пикочната ниселина и последващо развитие на АХ при определени групи пациенти [172]. Предполага се, че урат-медиираната хипертония е двуетапна. В началния стадий се отключва вазореактивна хипертония. Впоследствие, след развитие на промените в съдовете като задебеляване на стената и гладкомускулна пролиферация, настъпва натрий - зависима хипертония [145]. Възможно е, това да е обяснението на някои наблюдения, че началната хипертония може да се коригира само с намаляване на нивата на ПК, докато при хиперурикемия с голяма давност прилагането на тези урикоинхибиторна терапия не намалява АН. Вероятно, продължителната ХУ причинява невъзвратима сол-чувствителна уратно-несензитивна хипертония. Обсъжда се възможността, че при двуетапния модел ранната хипертензия е свързана с повишена бъбречна ренинова активност и редукция на циркулиращите плазмени нитрати и по-късната необратима фаза, вторично е свързана с промяна на вътребъбречната съдова архитектура [48, 94]. Ефектът от ПК се медиира чрез РААС, като след лечение с ксантиноксидазни инхибитори плазмената ренинова активност намалява [36, 166, 254].

В експериментални условия при плъхове с хиперурикемия е наблюдавана кортикална вазоконстрикция, увеличен лумен на в.аференс и

гломерулна хиперфилтрация, което се подобрява при прилагане на инхибитор на ксантин оксидазата- фебуксостат [263].

Инкубацията на съдови гладко-мускулни клетки в среда с повишено ниво на ПК стимулира пролиферацията на клетките, на отделянето на ангиотензин 2 и оксидативен стрес. Все още не е напълно установено как уратите, известни като извънклетъчни молекули, навлизат в съдовите ендотелни клетки. Предполага се, че това е свързано с възможността на аферентните артериоли да експресират URAT-1 -транспортер, свързан с обмяната на уратния анион, описван до скоро само в бъбречните тубулни епителни клетки. Хиперурикемията намалява азотния оксид, повишава експресията на тромбоцито-свързания растежен фактор, локалната тромбоксанова продукция, ендотелната пролиферация, продукция на ангеотензин 2 и засилва оксидативния стрес. Приема се, че РААС има ключова роля във връзката хиперурикемия и АХ. Възможен механизъм е и увеличената експресията на ендотелин 1 в условията на повишена ПК, който има мощен вазоконстрикторен ефект [35, 63].

Въпреки, че в литературата има доста проучвания, които отчитат намаляване на АН след лечение само с уркоинхибиращи медикаменти, поради малкия брой пациенти, включени в тях, се приема, че все още това не е напълно доказано [94, 102].

Не може да не се отбележи значението на диуретиците за появата на хиперурикемия. Тиазидните диуретици се прилагат значително повече през последните десетилетия, като те повишават ПК с 0,55 mg/dL и увеличават риска от развитие на подагра с 44%. По тази причина много автори съветват преди назначаването им да се изследва нивото на пикочната киселина, особено при болни с предходно диагностицирана хиперурикемия или подагра [206] .

Системният прием на аспирин при пациенти със сърдечно-съдови заболявания също може да повиши ПК. При проследяване на 724 болни е установено, че приемането на ниски дози аспирин е свързано с повишен риск от подагрозен пристъп, затова авторите препоръчват да се следи ПК и едновременно с аспирина да се приема урато -понижаваща терапия [288].

Ензимът ксантин оксиредуктаза генерира ПК в крайния етап на пуриновия метаболизъм като се образуват кислородни радикали. В едно проучване с 2769 участници е установено, че промени в продукцията на ПК от генетични варианти на ксантин оксиредуктаза са свързани с проява на АХ [215].

В друго проучването Brisighella Heart Study с 2191 участници се доказва, че ПК е по-висока при нелекуваните и при тези с не добре контролирана АХ. Следователно ХУ е свързана с неадекватен контрол на АН. Намаляването на ПК подобрява свързаното с възрастта влошено систолно АН в популацията [24].

При 96,606 корейци в програма за проследяване на здравето с изследване на ПК, проследени за 8 г. се установява, че 10,405 са с инцидентна хипертония. Високата ПК в началото и повишението й при проследяването се приема за независим рисков фактор за АХ [152].

ПК корелира с нощното амбулаторно АН, с нощното диастолно АН и със сутрешното систолно АН. Проследяването на хипертониците трябва задължително да включва изследване на нивата на ПК и абдоминалното затлъстяване [88].

Приема се, че съществува връзка между нивата на пикочната киселина и сърдечно-съдовите заболявания, която може да се обясни с няколко механизма- проинфламаторното състояние, причиняващо

пролиферация на гладко мускулните клетки, промени в РААС и хипертонията [12, 14].

Хиперурикемията се наблюдава често при пациенти с атеросклеротични плаки. Дебелината на интима-медия на каротидните съдове корелира с ПК при здрави постменопаузални жени и при хипертоници, независимо от стойностите на кръвната захар, АН, липидите, тютюнопушене и използване на диуретици [112]. Отчетена е и дозо-зависима връзка между нивото на пикочната киселина и каротидните атеросклеротични плаки при мъже с или без сърдечно-съдови рискови фактори, като тя може да бъда белег за субклинична атеросклероза, особено при млади хора. Предполага се, че урат- индуцираната ендотелна дисфункция поради намалената продукция на азотен оксид предразполага образуване на плаки, но е възможно тя да е и директна причина за появата на атеросклероза [151, 194].

Докато проучването Framingham Heart Study от 1999 не установява значима връзка между ПК, сърдечно-съдовите заболявания и смъртност, няколко по-късни големи проучвания отчитат противоположни резултати. Според данните от NHANES 2007–2008г. инфарктите са 14% по-чести при болни с подагра или с хиперурикемия, в сравнение с тези без подобни изменения. Други проучвания доказват повишен риск за коронарни заболявания, особено при жени с подагра и отчитат, че подаграта е независим рисков фактор за миокарден инфаркт. Този риск е особено висок при млади хора без други сърдечно-съдови рискови фактори [166, 243].

Според данните на NHANES 1999–2009г., нивата на ПК значимо корелират с периферните артериални заболявания, които са друга изява на атеросклероза.

При млади пациенти е отчетено, че тези с коронарна болест, доказана с коронарография и с остър миокарден инфаркт са се различавали от групата без промени от коронарографията единствено по нивото на пикочната киселина [272] . Малко е известно за връзката между нивата на ПК и ранимостта на атеросклеротичните каротидни плаки. Проучването Asymptomatic Polyvascular Abnormalities Community (APAC) отчита, че хиперурикемията е независим рискови фактор за нестабилност на каротидните плаки при болни на средна възраст.

При диабетици съществува връзка между ПК, атерогенния индекс на плазмата и албуминурията, като те са взаимосвързани и повишават риска от развитие на сърдечно-съдови заболявания [159, 223, 291].

Експериментални модели установяват, че хиперурикемия-индуцираната съдова дисфункция, възпалението и оксидативният стрес причиняват инсулинова резистентност, нарушен глюкозен толеранс и предиспозиция към останалите компоненти на метаболитния синдром, което също допълнително ускорява атерогенния риск [289].

През последните години особено вничание се обръща на връзката между ХУ и предсърдното мъждене. При анализ на данните от UK Clinical Practice Research Data-link, при 45 378 пациента е установено, че подаграта е свързана с повишен риск от това сърдечно състояние [167, 168].

При 3315 болни, включени в Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study е наблюдавано, че високата ПК се свързва с лоша прогноза на сърдечно-съдовите заболявания, особено с внезапна сърдечна смърт. Хиперурикемията е независим рисков фактор за сърдечно- съдова смъртност по време на хоспитализацията на болни в ранния стадий на остър миокарден инфаркт със ST елевация [41, 152] .

Пациентите с подагра са с повишена честота и риск за развитие хронична сърдечна недостатъчност и свързаната с нея смъртност [208, 232, 275]. Активността на ксантиноксидазата в увредения миокард повишава уратните прекурсори и свободни радикали, свързани с развитие на сърдечна хипертрофия и фиброза, левокамерно ремоделиране и влошен контрактилитет [268]. Инхибирането на ксантин оксидазата подобрява миокардната функция и фракцията на изтласкване. При анализ на връзката на ПК с прогнозата на болни със сърдечна недостатъчност е установено, че тези пациенти са с по-висок риск, отколкото тези с нормални стойности на ПК в серума [104, 112, 123].

В зависимост от нивото на ПК при болни с исхемия и с хронична СН прогресивно намаляват нивата на циркулиращите мононуклеарни прогениторни клетки. При болни с предсърдно мъждене високата пикочна киселина е свързана с повишен риск от тромбози [107, 111, 261].

Рискът от остро бъбречно увреждане при болни с ХУ/подагра при инвазивни кардиологични процедури и операции е повишен. Хиперурикемията е свързана с прогресия на ХБЗ, което допълнително засилва сърдечно-съдовия риск [165, 273].

Доказана е връзката между подагра, хиперурикемия и артериалната хипертония. Епидемиологични проучвания отчитат зависимостта между нивото на пикочната киселина и хипертонията, като лечението на хиперурикемията с ксантиноксидазни инхибитори намалява и стойностите на АН. Според някои автори при начална хипертония само с прилагане на уратопонижаваща терапия артериалното налягане се нормализира [79, 264].

Зависимостта на АН и ХУ се потвърждава и от анализ на данните от National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) 1988–1994г. и 1999–2010г. Обобщава се, че хиперурикемията/подаграта е значително по-

честа сред пациентите с неконтролирана хипертония и допълнителни сърдечно-съдови рискови фактори. Установена е положителна корелация на хиперурикемията с хипертонията, с индекса на телесна маса и с холестерола и негативна с гломерулната филтрация и с HDL холестерола [167].

В експериментални условия при плъхове с хиперурикемия е наблюдавана кортикална вазоконстрикция, увеличен лумен на в.аференс и гломерулна хиперфилтрация, което се подобрява при прилагане на инхибитор на ксантин оксидазата - фебуксостат.

Много проучвания отчитат връзката между повишените стойности на пикочната киселина и сърдечно-съдовата смъртност. Мета анализ на 26 проучвания с 402997 пациента доказва по-висока честота на хроничните сърдечни заболявания и смъртност при болни с хиперурикемия. Приема се, че тази връзка е по-изявена при жените. Съществува и значима дозо - зависима корелация между пикочната киселина и риска от смърт от сърдечна недостатъчност. Все още се обсъжда възможността дали ПК е директна причина за ССЗ и смъртност или е причина за развитие на други рискови фактори като АХ, атеросклероза и метаболитен синдром, които са предразполагащи фактори за тази патология [7, 14, 23].

Може да обобщим, че ХУ и подаграта имат съществено значение за сърдечно- съдовата заболеваемост и коморбидитет, като механизмът е многофакторен. Доказана е връзка между АХ и ХУ и се предполага асоциация между ХУ и други ССЗ като атеросклероза, коронарна болест, сърдечна недостатъчност. Лечението с инхибитори на ксантиноксидазата-фебуксостат и алопуринол има благоприятно значение за сърдечно-съдовата заболеваемост и коморбидитета [19, 107].

6. Лечение на хиперурикемия и подагрозна нефропатия

Многобройни проучвания доказват връзката на подаграта с различни диетични грешки. Освен класическите фактори като повишен прием на богати на пурини храни, животински вътрешности, месни бульони, прием на месо от млади животни и от дивеч, алкохол, през последните години все повече внимание се отделя на значението на голямото количество фруктоза в храната и намаленият прием на млечни продукти.

Алкохолът е един от важните диетични фактори, участващ в промяна на нивата на пикочната киселина, като увеличава продукцията на лактати и плазмената концентрация на хипоксантин и ксантин чрез ускоряване на разграждането на адениновите нуклеотизи [280].

Едновременно с това се отчита положителният ефект от включването на мляко в ежедневното хранене, което има урикозуричен и урато намаляващ ефект.

Приемът на кафе има благоприятен ефект и понижава ПК по различни механизми. От една страна то е богато на антиоксиданти като фенол хлорогенова киселина и се предполага, че те подобряват инсулиновата чувствителност и повишават екскрецията на пикочна киселина. Същевременно, кофеинът (1, 3, 7-триметил ксантин) е метил-кантин и компетитивно инхибира ксантиноксидазата. Данните от проучването NHANES III, както и две други японски проучвания отчитат че нивата на ПК намаляват с повишаване на приема на кафе и се намалява рискът от подагра [59, 75, 214, 285].

Високото съдържание на фруктоза в газираните напитки, в продуктите от сладкарската промишленост, прекомерната употреба на големи количества прясно изцедени сокове може да причини ХУ чрез повишен синтез на прекурсорите и намалено излъчване на пикочната

киселина поради конкурентност с транспортния протеин SLC2A9, особено при хора с вродена предиспозиция за ХУ или подагра. Индуцираната от фруктозата ХУ се свързва и с инсулинова резистентност, хипертония и бъбречни промени. Те са обратими при прилагане на ксантиноксидазни инхибитори. Фруктозата е основен компонент на модерните диети. Установено е, че повишеният й внос (>50 g/d) причинява хиперурикемия, инсулинова резистентност, митохондриална дисфункция, de novo липогенеза от черния дроб, повишена продукция на кислородни радикали [186]. Глюкозните транспортери 2 и 5 са особено важни за абсорбцията и придвижването на фруктозата [133].

Проучването NHANES III отчете, че както безалкохолните напитки, така и натуралните сокове (напр. портокалов сок) са свързани с повишени нива на ПК, но „диетичните“ безалкохолни напитки не се свързват с хиперурикемия [282].

Много бедната на калории и въглехидрати диета причинява екстремна ХУ, като освен това гладуването намалява екскрецията на пикочна киселина поради конкурентност за транспорт между нея и кетоните [35].

Приемът на витамин С има благоприятен ефект върху стойностите на ПК. В двойно-сляпо, плацебо контролирано и рандомизирано проучване е отчетено, че прием на 500 мг/дн витамин С за двумесечен период намалява ПК с 0,5 мг/дл., като се предполага негативна зависимост между приема на витамин С и риска от хиперурикемия и подагра [123, 125].

През последните години има доста проучвания, свързани с благоприятния ефект от консумацията на череши при болни с подагра, като те намаляват освен нивото на ПК, но и честотата на подагрозните пристъпи. Предполага се, че този ефект е свързан със съдържащите се в тях антоцианини, които имат противовъзпалителни свойства, свързани

или с инхибиране на циклооксигеназната активност или с ограничаване на азот оксидните радикали. Двудневен прием на череши намалява с 35% риска от подагрозен пристъп и при съчетаването им с алопуринол рискът намалява със 75%. Някои автори обясняват ефекта на плодовете с повишаване на гломерулната филтрация и намалена тубулна реабсорбция на пикочната киселина. В животински модели спадането на ПК при прием на череши се свързва с намалена чернодробна активност на ксантин оксидазата и ксантин дехидрогеназата.

Единодушно е становището, че намаляването на стойностите на пикочната киселина може да ограничи увреждванията на таргетните органи. През 2012г. American College of Rheumatology (ACR) обобщават препоръките за таргетните нива на ПК при провеждане на терапия. Отчита се, че съществува огромен брой болни, които се нуждаят от такава терапия, като само половината я провеждат, а 2/3 от тях са с много по-високи стойности на ПК от препоръчаните [134]. Световен проблем е малкият брой пациенти, при които уратопонижаващата терапия е започнала рано и е продължила достатъчно за достигане и поддържане на таргетни стойности на ПК [75].

Нови принципи и препоръки на Европейската лига срещу ревматизма (European League Against Rheumatism- EULAR) за лечение на подагра бяха публикувани в списание Annals of the Rheumatic Diseases през 2016г. [277]. Работната група гласува единодушно за ревизия на всички елементи на указанията от 2006г., в резултат на което предходните препоръки са променени, за да включат новите налични медикаменти и натрупаните данни за утвърдените терапии.

Установено е, че лечението на подаграта все още не е оптимално в голяма част от пациентите. Резултатите от скорошни проучвания показват, че по-малко от половината от болните получават урат-понижаваща терапия

(ULT – urate-lowering therapy), а тези които провеждат лечение са на недостатъчно ефективна доза [82]. Допълнително, едно обсервационно проучване показва, че адекватното обучение на болните увеличава придържането към ULT, което води до по-висок процент (92%) на ефективно лекувани пациенти за 12 месеца. Поради това, обучението на болните с подагра, което в предходните препоръки е било обединено с насоките за промяна в начина на живот, е отделено в самостоятелен принцип [79].

След издаването на предишните препоръки, няколко проучвания потвърдиха, че редуцирането на теглото (чрез диета или бариатрична хирургия при високостепенно затлъстяване) е ефективно за намаляване на серумните нива на ПК [288, 292]. Нещо повече, редовната физическа активност може да намали свързаната с хронична хиперурикемия смъртност [280]. Допълнително, доказано е, че прекомерният прием на месо и алкохол повишава риска както за влошаване на хиперурикемията, така и за появата на остър пристъп на подагра [288, 292].

Редица проучвания показват, че хиперурикемията и подаграта (уратната артропатия) се асоциират с хронично бъбречно заболяване [51, 52]. В едно популационно проучване в САЩ, честотата на ХБЗ (степен =/>2) при пациенти със серумна ПК >/=594.9 mcmol/l и при болни с подагра е съответно 86 и 53%(53,54). Ето защо, скоростта на гломерулната филтрация (GFR) трябва да бъде изчислена към момента на диагнозата ХБЗ и да се мониторира редовно, заедно с измерването насерумната ПК [277].

Ранното лечение на пациентите с подагра и придружаващи заболявания се подкрепя от проучване при голяма кохорта от болни с подагра, което показва, че хипертонията, исхемичната болест на сърцето и хроничните бъбречни заболявания се асоциират с повишен риск за

рецидив на острите пристъпи. Младата възраст при началото на подаграта също е маркер за тежестта на заболяването и предполага по-ранно лечение [163].

Допълнително, алопуринол се свързва с приблизително 20% намаляване на риска за миокарден инфаркт [59, 65, 216]

В едно проучване на Krishnamurthy A [162] е доказано, че лечението на ХУ на пациентите с алопуринол над 3.4 години, доведело до значително подобрение на бъбречната функция при изследвана група мъже. Клиницистите трябва да имат предвид тази потенциална полза на алопуринол при лечение на пациенти с хиперурикемия запазване на бъбречната функция.

Има някои проучвания, които предполагат, че пикочната киселина може да е протективен фактор срещу различни невродегенеративни заболявания като болест на Паркинсон, болест на Алцхаймер или амиотрофична латерална склероза. Предвид тези данни, не се препоръчва продължителното понижаване на серумна ПК до <180 mmol/l (<3 mg/dl) в дългосрочен план [23].

След пълното разтваряне на уратните кристали, нивото на серумната ПК трябва да се поддържа доживотно <360 mmol/l (6 mg/dl), като едно проучване показа, че при около 40% от успешно лекуваните пациенти възниква рецидив на пристъпите 5 години след спирането на урат понижаващата терапия, поради което редовното проследяване на серумната ПК трябва да бъде ключов аспект на лечението [162].

Урат- понижаващата терапия трябва да се дискутира още при поставянето на диагноза подагра. Тя е показана при всички пациенти с рецидивиращи пристъпи (>/=2/година), тофи, уратна артропатия и/или бъбречно-каменна болест. Стартирането й е препоръчително скоро след

диагностициране на подагра при пациенти в млада възраст (480 mmol/l) [20, 38] и/или придружаващи заболявания като: хронично бъбречно заболяване, артериална хипертония, исхемична болест на сърцето, сърдечна недостатъчност [288].

Урат- понижаващата терапия спомага за разтварянето на кристалните депозити и изчезването на признаците на подагра, при условие, че урикемията се поддържа в таргетни граници. Данните от големи проучвания показват, че адекватната урат- понежаващата терапия намалява честотата на подагрозните пристъпи, размера и броя на тофите и улеснява тяхното изчезване и след разтварянето на всички кристали, профилактира тяхното рецидивиране [283].

За разлика от насоките от 2006г., които препоръчват започване на урат- понижаващата терапия само при пациенти с тежки клинични данни, като рецидивиращи остри пристъпи и тофи, настоящите указания препоръчват стартиране на тази терапия скоро след първата изява (в повечето случаи след първия пристъп), тъй като отлагането до следващ или по-следващ рецидив излага пациентите на по-високо кристално натоварване, по-трудно разтваряне и продължителна хиперурикемия, които могат да увредят сърдечносъдовата система и бъбреците [253].

При пациенти с нормална бъбречна функция, лечението с Алопуринол се препоръчва като първа линия урат- понижаваща трапия, като се започне с ниска доза (100 mg/dn) и при необходимост се увеличава със 100 mg на всеки 2-4 седмици до достигне на таргетната урикемия [221, 228]. Ако таргетната серумната ПК не може да бъде постигната с подходяща доза алопуринол, трябва да се премине на фебуксостат или урикозуричен медикамент, или да се комбинира с урикозурик. Те са показани и ако алопуринол не се понася добре [233, 255].

Най-често използваната доза на алопуринола е 300 mg/ден, но с нея не се постига таргетното ниво на серумна ПК от 360 mmol/l (6 mg/dl) при около 30-50% от пациентите с нормална бъбречна функция. При тези болни се препоръчва повишаване на дозата, като лечението с алопуринол до 600-800 mg/ден е със 75-80% успех за постигане на целите [283].

Очакват се резултатите от две текущи проучвания, спонсорирани от правителството на САЩ за оценяване на ефектите от алопуринол върху прогресията на ИгА нефропатия [88] и диабетна нефропатия при пациенти с тип 1 захарен диабет [89, 90].

Фебускостатът е мощен селективен непуринов ксантиноксидазен инхибитор, одобрен в Европа в дневни дози от 80 и 120 mg. В САЩ се прилага за лечение на възрастни с хиперурикемията и с подагра (не за хиперурикемията самостоятелно), и може да се използва ХБЗ – 3 стадий (EGFR 30-60 ml/ min / 1.73 m2). Той се метаболизира в черния дроб, като бъбречната екскреция не е основния път на елиминиране, което позволява използването му при пациенти с лека до умерена степен на ХБЗ. Топироксостат е друг селективен инхибитор на ксантин оксидаза, одобрен за употреба в Япония. Едно скорошно 22- седмично двойно-сляпо проучване при 123 пациенти с ХБЗ – 3 стадийи с хиперурикемията с или без подагра, показва, че лечението с топироксостат значително намалява ПК с около 45% и понижава съотношението албумин- креатинин до с почти 30%, в сравнение с плацебо [121].

Урикозуриците се препоръчват, самостоятелно или в комбинация с алопуринол, при пациентите без добър контрол на урикемията при монотерапия с алопуринол, като бензбромарон (50-200 mg/ден) е по-мощен от пробенецид (1-2 g/ден) [277].

При пациенти с ХБЗ, максималната доза на алопуринол трябва да се регулира спрямо креатининовия клирънс. Ако таргетните нива на

серумните нива на ПК не може да се постигнат с тази доза, пациентът трябва да премине на алтернативно лечение с фебуксостат или безбромарон с или без алопуринол, освен при пациенти с GFR <30 ml/min [284].

Бензбромаронът не се препоръчва при пациенти с гломерулна филтрация <30 mL/min, но може да се прилага при болни с лека до умерена степен на ХБЗ, тъй като се метаболизира предимно в черния дроб (риск за хепатотоксичност) [277].

При възникване на подагра при пациенти на бримкови или тиазидни диуретици, при възможност диуретикът трябва да се замени – за хипертония с лосартан или блокер на калциевите канали; за хиперлипидемия – със статин или фенофибрат [29, 277].

За разлика от предходните, настоящите указания препоръчват да влезе в съображение и употребата на калциеви антагонисти при пациентите с подагра. Това се подкрепя от голямо епидемиологично проучване, което намира относителен риск за подагра, свързана с блокери на калциевите канали и лосартан съответно от 0.87 и 0.81. Урикозуричните свойства на фенофибрат и статините са също документирани, но не са показани като комбинирано лечение при ХБЗ [277].

Прилагането на инхибитори на ксантиноксидазата има особено благоприятен ефект върху прогресията на ХБЗ, като по този начин намалява и сърдечно-съдовата патология [107, 113].

През последната година се публикуваха данни, че в експериментални условия фебуксостат има протективно въздействие и засилва ренопротективния ефект на еналаприла. Блокирането на ксантин оксидазата намалява оксидативния стрес, свързан с хипертонията и с ендотелната дисфункция, като фармакологичното подтискане на

ксантиноксидазата има значение не само за ХУ, но и за лечение на хипертонията и ендотелната дисфункция [57].

Предполага се, че използването на алопуринолът и фебуксостатът преди настъпване на необратимите хистологични промени в съдовете и гломерулите би могло да спре тези изменения и да настъпи обратното развитие, което предпазва от редукцията на бъбречната функция [95, 149].

Уместно е да се отбележи, че освен инхибитори на ксантиноксидазата, при болни с ХУ/ подагра следва да се преценява стриктно необходимостта от провеждане на диуретично лечение и препоръчване на ацетизал за продължителна терапия. От особено значение за антихипертензивната терапия при болни с ХУ/подагра е да се подбират ангиотензин рецепторни блокери, които имат и уратопонижаващ ефект, като единствено такъв ефект е отчетен при лосартана.

Лосартанът е ангиотензин рецепторен блокер, който има ренопротективен ефекти при пациенти с диабетна нефропатия. Този ефект се дължи главно на неговата способност да намалява кръвното налягане и протеинурията, но доказателства сочат, че за разлика от други ангиотензин рецепторни блокери, лосартанът намалява и нивата на ПК [116], вероятно чрез инхибиране на URAT1 (уратния транспортер 1) в апикалната част на тубуларните клетки посредством cis-инхибиция, сходно на някои урикозурични средства като пробеницид ибензбромарон. Това води до намаляване на уратната реабсорбция в проксималните тубули [116].

Терапията с лосартан понижава нивата на пикочната киселина с 20-25%, като урикозуричното действие на този ангиотензин рецепрорен блокер е уникално (не е „клас ефект“) и се наблюдава както при здрави хора, така и при пациенти с АХ, ХУ и подагра, както и при болни с бъбречна трансплантация и ХУ [116].

Близо три четвърти от пациентите с подагра имат придружаваща АХ. Това много често срещано съчетание между двете заболявания предполага, че те имат обща патогенеза. Друго възможно обяснение, е че бъбречните промени при АХ водят до намален уратен клирънс.

Приемът на лосартан в доза 50 mg/ден за период от четири седмици понижава нивото на серумната ПК с 0.79 mg/dl (47 μmol/l) от изходно ниво 9.05 mg/dl (538 mcmol/l) до 8.26 mg/dl (491 μmol/l). В друго проучване е било наблюдавано понижение на стойностите на СПК със 0.70 mg/dl – от 5.9 на 5.2 mg/dl при лекуваните с този ARB участници [116, 139].

За да се определи ефектът от намаляване серумната ПК върху бъбречната функция при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия, лекувани с лосартан, се прави анализ на 1342 пациенти. Установява се, че лечението с лосартан намалява значително нивата на серумната ПК при прилагане над 6-месечен период. Освен това, за всеки 0.5 mg/dl(29,74 μmol/l) спадане на серумната ПК, рискът от нежелани бъбречни резултати (удвояване на серумния креатинин или развитие на краен стадий на бъбречно заболяване) е намалял с 6% [195]. Резултатите от този анализ предоставят доказателства, че стратегиите за намаляване на нивата на серумната ПК могат да намалят риска от бъбречно заболяване.

През последните години в лечението на ЗД тип 2 беше въведен нов клас медикаменти -SGLT2 инхибитори. Бъбрекът играе ключова роля в хомеостазата на глюкозата, като допринася за ендогенната продукция на глюкоза чрез глюконеогенеза и от реабсорбцията на филтрираната глюкоза SGLT 2 (натриево-глюкозен котранспортерен 2) е с голям капацитет и нисък афинитет глюкозен транспортер, който се намира главно в проксималните тубули на бъбреците и е отговорен за 90% от глюкозната реабсорбция [98]. Инхибирането на SGLT2 увеличава уринарна екскреция на глюкоза, като по този начин подобряване на гликемичния контрол чрез

инсулин-независим начин при пациенти със захарен диабет тип 2 [99] . В допълнение, SGLT2 инхибиторите намаляват нивата на серумната ПК, евентуално чрез действия за посредничество GLUT9 уратен транспортер чрез индукция на глюкозурия: увеличават нивата на глюкоза в урината поради инхибиране на SGLT2 в резултат по-високо ниво на обмен на пикочна киселина в апикалната мембрана на тубулните клетки, така че повече пикочна киселина се освобождава от кръв в урината и в крайна сметка намаляване на нивата и [80].

Те имат доказан ренопротективен ефект като намаляват глюкоза и натрии в проксималния тубул , водеща до вазоконстрикция на аферентната артериола с намаляване на вътрегломерулното налягане чрез тубулогломерулен механизъм на обратна връзка [80].

Ефектът на SGLT2 инхибиторите зависи от: нивото на гликемията; гломерулната филтрация. Това означава, че колкото по-декомпенсиран е диабетът и съхранена гломерулната филтрация, толкова по-изразен ще е терапевтичният ефект от SGLT2 инхибиторите. Те не блокират напълно SGLT2. С приближаването на гликемията към нормалните стойности все по-малко глюкоза се губи, което означава по-нисък риск за хипогликемия.

Неинсулинозависимият им механизъм на действие, с намаляване на бъбречния гликемичен праг, е уникален и ги прави приложими практически при всички ситуации, стига да има адекватна гломерулна филтрация. Това условие е свързано не с някакви странични ефекти, а с факта, че тъй като работят откъм лумена на тубула, при ниска гломерулна филтрация те няма да бъдат полезни по отношение на понижаването на плазмената глюкоза [80].

В заключение можем да обобщим, че повишената пикочна киселина е рисков фактор, който има отношение към прогресията на хроничните бъбречни заболявания. От съществено значение е нейното участие в

артериалната хипертония, сърдечно съдовите и метаболитните заболявания. Това налага задълбочено изследване на хиперурикемията като неимунен ко-фактор за прогресията на бъбречните имунни и автоимунни заболявания.

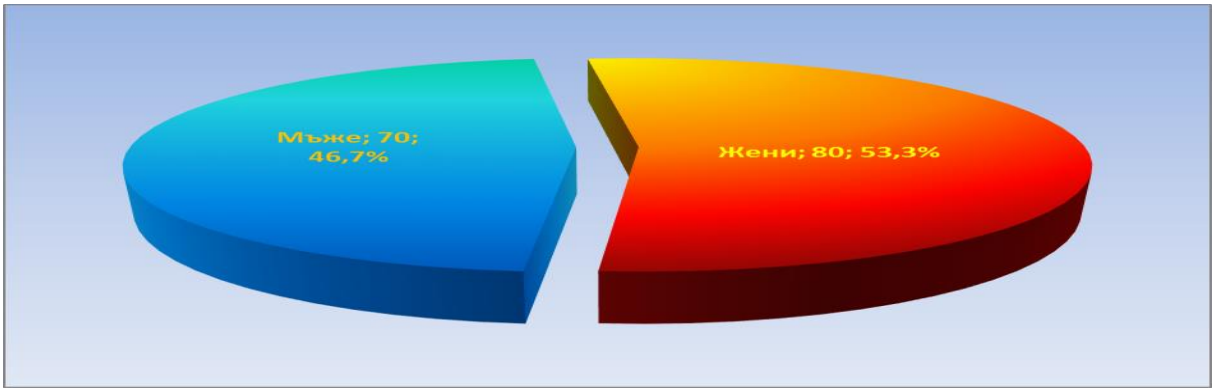
МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

За решаване на така поставените цели са анализирани данните на следните групи пациенти:

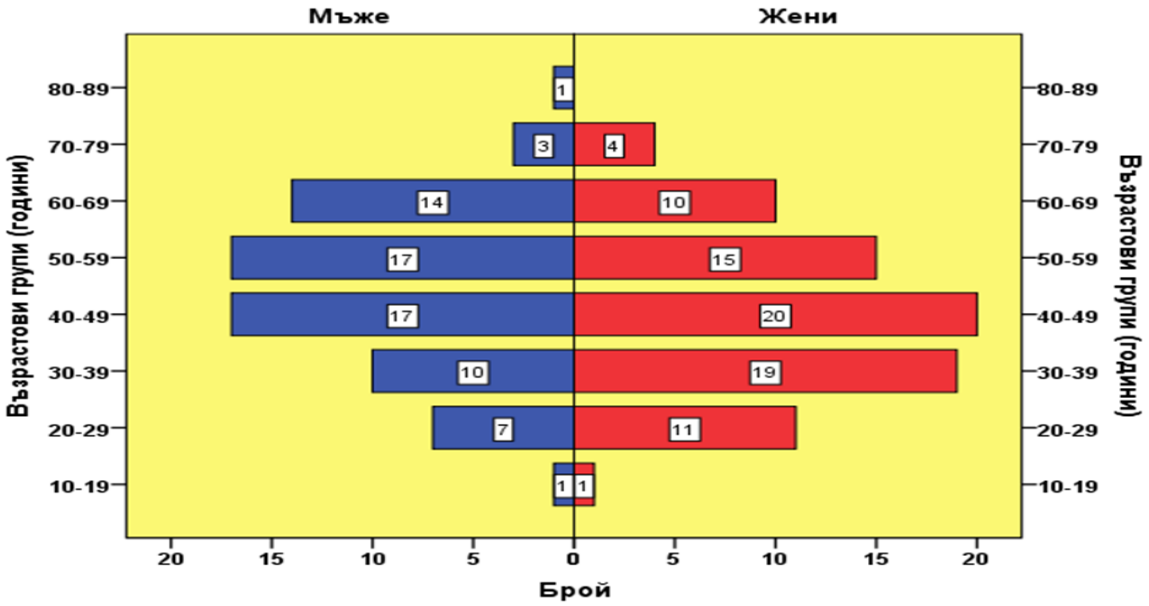
1. Анализирана е болничната документация на 395 пациенти, хоспитализирани в клиника по нефрология на УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ”.

2. С оглед уточняване на полова и възрастова характеристика на пациентите с и без хиперурикемия и съпоставяне на основните клинични данни (давност на ХБЗ, систолно АН, диастолно АН, индкс на телесна маса, степен на затлъстяване) и лабораторни (креатинин, креатининов клирънс, протеинурия, еритроцитурия, хемоглобин, серумен калций, калий, натрий и хлор) данни по пол и възраст се разгледа документацията на 150 пациенти хоспитализирани в клиника по нефрология на УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ”. Групата с ХУ са 64 пациента и тези без ХУ са 86 пациенти. Средна възраст 46,62+/-14,54 години в диапазона 18-80 год., от които 70 (46,7%) мъже и 80 (53,3%) жени (фиг. 1).

Възрастовите групи с най-голяма численост (17) при мъжете са 40-49 години и 50-59 г., следвани от 60-69 г.с 14, а с най-малка (1) – 10-19 и 80-89 години. При жените с най-голяма численост (20) е възрастова група 40-49 г., следвана от 30-39 г. с 19, а с най-малка 10-19 години с една. Във възрастова група 80-89 г. участнички в проучването липсват (фиг. 2).



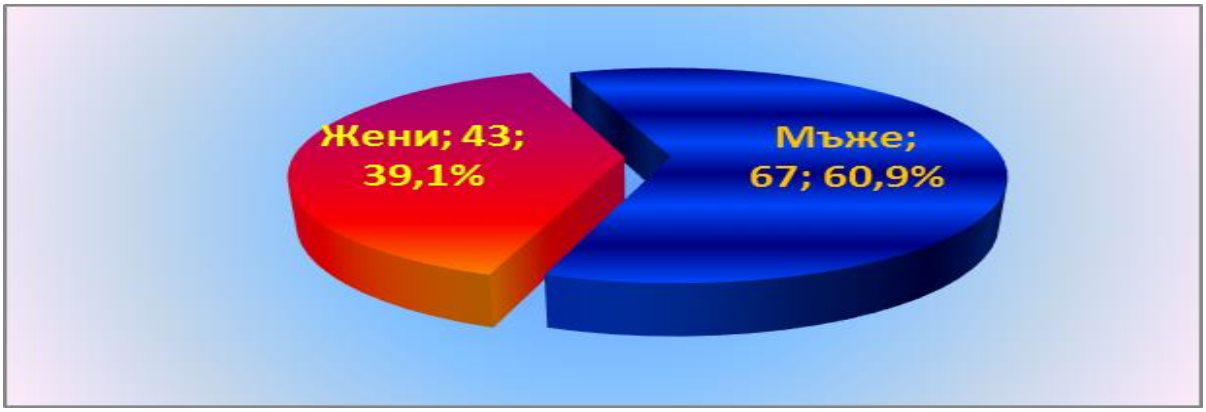
Фигура 1: Разпределение на изследвания контингент по полова принадлежност



Фигура 2: Разпределение на участниците в проучването по пол и възрастови групи

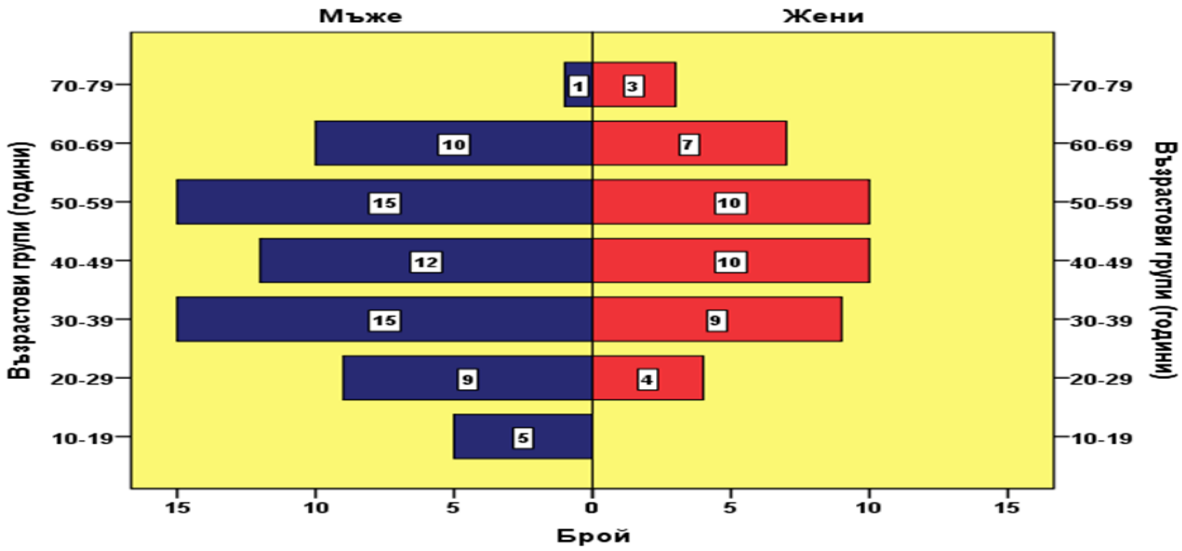
3. С оглед проследяване на влиянието на някои параметри (систолно АН, диастолно АН, ПУ, пол, възраст и давност на заболяването) върху морфологичните промени (интерстициална фиброза, интерстициална инфилтрация, мезангиална пролиферация, матрикс, гломерулна склероза, тубулна дистрофия, тубулна атрофия, съдове) при пациенти с ХУ и такива без ХУ се разгледа болничната документация на 110 болни морфологично уточнени с пункционна бъбречна биопсия. Групата без ХУ са 48 пациента

и тези с ХУ са 62 пациенти. Средната възраст на изследвания контигент е 45,22+/-15,02 години в диапазона 18-79 г., от които 67 (60,9%) мъже и 43 (39,1%) жени (фиг. 3).



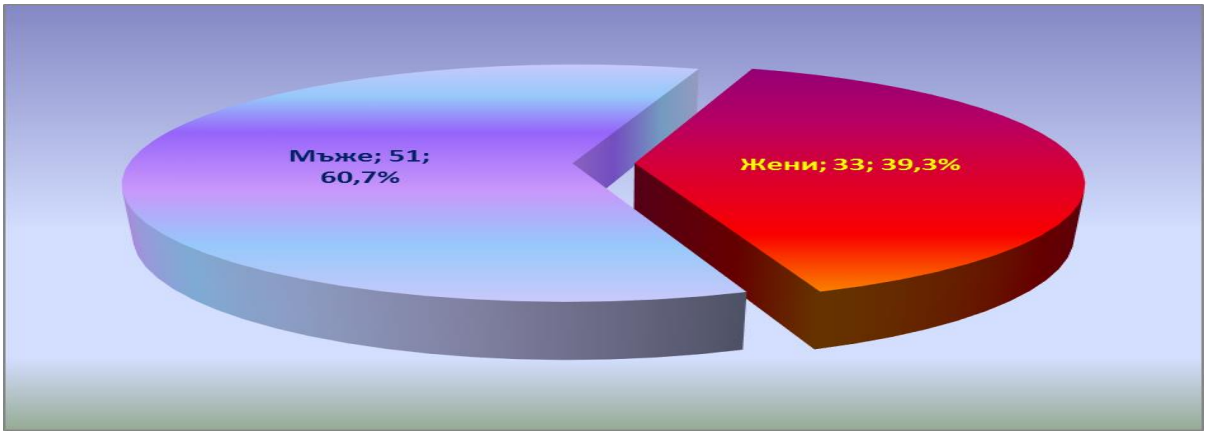
Фигура 3: Разпределение на изследвания контингент по полова принадлежност при пациенти с ПББ

Възрастовите групи с най-голяма численост (15) при мъжете са 30-39г. и 50-59 г., следвани от 40-49 г. с 12, а с най-малка (1) – 70-79 г. При жените с най-голяма численост (10) са възрастовите групи 40-49г. и 50-59 г., следвана от 30-39 г. с 9, а с най-малка при групата 70-79г. с три. Във възрастова група 10-19 г. участнички в проучването липсват (фиг. 4).



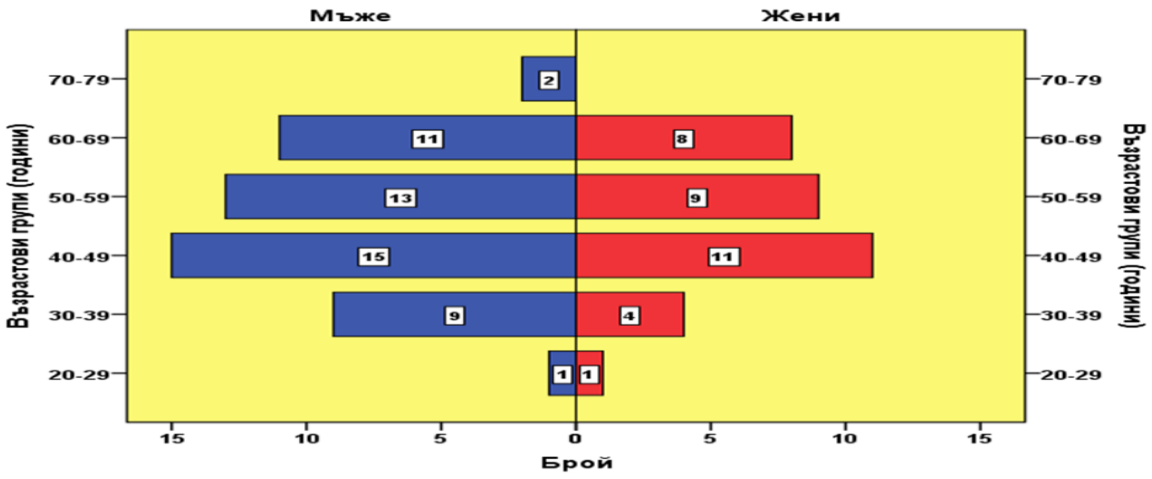
Фигура 4: Разпределение на участниците в проучването по пол и възрастови групи при пациенти с ПБВ

4. С оглед изясняване на значението на пикочната киселина като самостоятелен рисков фактор или в комбинация с други критерии (възраст, пол, систолно АН, диастолно АН, индекс на телесна маса, креатинин, креатининов клирънс, протеинурия, холестерол, триглицериди, прием на диуретици, Аспирин и урикоинхибитори) за прогресията на хроничното бъбречно заболяване се проследиха 84 пациенти с проведени ПБВ и с ХУ за период от 2 години, хоспитализирани в клиника по нефрология на УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ”. Средната възраст на изследвания контингент е 50,89+/-11,63 години в диапазона 23-79 г., от които 51 (60,7%) мъже и 33 (39,3%) жени (фиг. 5).



Фигура 5: Разпределение на изследвания контингент по полова принадлежност

Възрастовата група с най-голяма численост -15 при мъжете е 40-49 години, следвана от 50-59 г. с 13, а с най-малка -1 – 20-29 години. При жените с най-голяма численост - 11 е възрастова група 40-49 г., следвана от 50-59 г. с 9, а с най-малка 20-29г. с една. Във възрастова група 70-79 г.участнички в проучването липсват (фиг. 6).

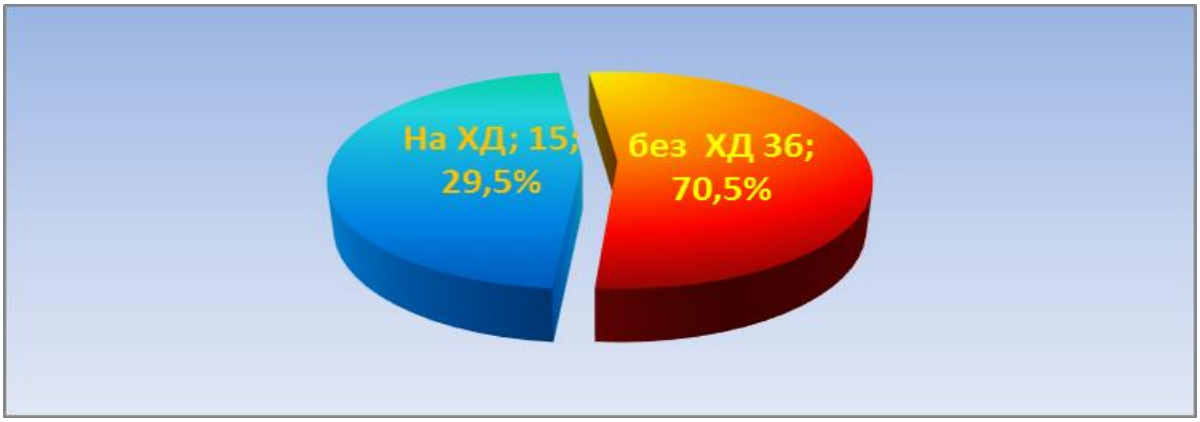


Фигура 6: Разпределение на участниците в проучването по пол и възрастови групи

5. За да се отчете типа на сърдечно– съдовите изменения и видът на кардио-васкуларните промени при болни с ХУ и различна по степен ХБЗ се извърши е ретроспективен анализ на болничната документация на

всички хоспитализирани в Клиниката по нефрология в УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ за 10 месечен период и на пациентите, провеждащи диализно лечение в Клиниката по нефрология и диализа в УМБАЛ „Св. Иван Рилски”. От двата центъра 51 болни са били с повишена пикочна киселина и данни за сърдечно-съдова патология. От тях 36 са били в предиализен стадий с ХБЗ от 1-ви до 5 стадий, 12 жени и 24 мъже на средна възраст 68,06+/-14,2години. На диализно лечение са боли 15, от които са 6 жени и 9 мъже, при средна възраст 67,62+/-18,4г. (фиг. 7)

Отчетени са следните клинични и лабораторни показатели: степен на хронично бъбречно заболяване, давност на ХБЗ, давност на артериалната хипертония, давност на диализното лечение, наличие на захарен диабет, стойностите от пълната кръвна картина, серумен креатинин, гломерулна филтрация, изчислена по MDRD, серумните нива на пикочна киселина, на холестерол и триглицериди, електролити и протеинурия.



Фигура 7: Разпределение на изследвания контингент по степен на ХБЗ-предиализни и диализни пациенти

Клинични изследвания

Клиничните изследвания включват подробна анамнеза и обективен физикален статус:

• при първата хоспитализацията

• при следваща хоспитализация на първата и втората година при проследяването при групата 84 пациенти с ХУ

Антропометрични методи

Измерване на ръст и тегло и изчисляване на индекс на телесната маса по следната формула: масата в килограми, разделена на ръста в метри на квадрат – ИТМ (BMI) = kg/m².

Измерване на артериалното налягане при стандартни условия: артериалното кръвно налягане е измерено след период на покой, на нивото на мишницата, в седнало положение. Средата на мишницата е на нивото на сърцето, гърбът е подпрян и краката са плътно на пода. За артериална хипертония се определя състоянието, когато кръвното налягане е постоянно над 140/90 mmHg и/или е налице прием на антихипертензивни медикаменти.

Лабораторни изследвания

Стандартни лабораторни изследвания

Проследени са задължително като минимум:

• пълна кръвна картина: еритроцити, еритроцитни индекси, хемоглобин, хематокрит, левкоцити, диференциално броене на левкоцитите,

тромбоцити. Анемия се приема при стойности на хемоглобина, по-ниски от 130 g/l за мъже и 120 g/l за жени

• биохимични изследвания: общ холестерол, триглицериди, урея, креатинин, пикочна киселина, натрий, калий, хлор, калций, фосфор.

Пикочната киселина е определена чрез ензимен колориметричен тест.

За ХУ се приема ПК при мъже над 420 μmol/l и при жени 340 μmol/l.

Резултатите са отчетени в мерни единици по SI системата.

Изследване на мастната обмяна: Определени са следните показатели на мастната обмяна: общ холестерол (Chol) и триглицериди (TG). Липидният профил е изследван след 10-12-часово гладуване. За патологични са приемани следните стойности: Chol ≥ 5.5 mmol/l; TG ≥ 1.7 mmol/l. За дислипидемия се приема състояние, при което е повишено нивото на поне един от показателите: Chol, LDL, TG, и/или е понижен HDL, и/или е налице прием на антилипемични медикаменти. Степен на затлъстяване са:

1- Поднормено тегло 17- 18,5

2- Норма 18,6- 25

3- Наднорма 25,1-30

4- затлъстяване клас I 30,1-35

5- затлъстяване клас II 35,1-40

6- затлъстяване клас III повече от 40,1

Стойностите на креатинина при изследванията са:

за мъже 50-133 μmol/l и за жена 40-120 μmol/l.

За оценка на гломерулната филтрация е използван клирънсът на креатинина, изчислен по формулата на MDRD.

Стадирането на ХБЗ, според препоръките на KDIGO-2012г., се различават от тези, публикувани през 2002 г. от KDOQI и са както следва:

ГФ (ml/min/1.73 m)		
G1	над 90	Нормална или висока
G2	60–89	Леко намалена
G3a	45–59	Леко до умерено намалена
G3b	30–44	Умерено до силно намалена
G4	15–29	Силно намалена
G5	под 15	Бъбречна недостатъчност

Изследвана е урина– седимент, микроскопски анализ на седимента и морфология на еритроцитите чрез светлинна микроскопия.

Количество белтък в урина за 24 часа – липса на протеинурия е при стойности до 0,15g/24 часа, лека протеинурия е от 0,16 до 0,50g/24 часа, умерена 0,6 до 3,5 g/24 часа и значителна протеинурия е над 3,5 g/24 часа.

Инструментални методи

Пункционна бъбречна биопсия: При 110 от изследваните пациенти е проведена пункционна бъбречна биопсия под ехографски контрол. Взет е материал, който е изследван хистологично.

Морфологичните изменения бяха отчетени полуколичествено. Такива баха:

Мезангиална пролиферация, отчетена със скалата по степени от 1 до 3+, като 1+ е липса на мрфологична промяна, 2- умерено изразена и 3+ - обилно и дифузно изразена.

Увеличението на мезангиалния матрикс отчетено в степени от от 1-3+, като: 1-липса на разрасване на матрикса, 2- умерено изразено и 3 - обилно изразено.

Отчетени бяха броят на склерозиралите гломерули, наличие на полулуния,

задебеляване на базална гломерулна базална мембрана, тубулни изменения, включващи тубулна дистрофия и атрофия, наличие на интерстициални промени като инфилтрация и фиброза, промени от хипертоничен тип в достъпните за изследване съдове.

С имунофлуорисцентно изследване, полуколичествено, установихме:

интензивността и местоположението на ИгА- отлагане на имуноглобилин А, ИгГ- отлагане на имуноглобилин Г, ИгМ- отлагане на имуноглобилин М и С3-отлагане на С3.

Изследването на хистологичния материал е проведено в лаборатория по патология на отделителната система при Медицински университет, София от проф. д-р Виолина Минкова, дмн.

При всички болни с хиперурикемия е прилагано имуносупресивно лечение, така и ренопротективно с АСЕ инхибитори или ангиотензин

рецепторни блокери, ксантиноксидазни инхибитори в различни дози, ацетилсалицилова киселина -Аспирин в ниски дози и диуретично лечение с тиазидни, бримкови или комбинирано диуретично лечение.

Статистически методи

Данните са въведени и обработени със статистическия пакет IBM SPSS Statistics 22.0. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе прието $p<0.05$.

Бяха приложени следните статистически методи:

1. Дескриптивен анализ – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване.

2. Вариационен анализ – за оценка на характеристиките на централната тенденция и статистическо разсейване.

3. Графичен анализ – за визуализация на получените резултати.

4. Алтернативен анализ – за сравняване на относителни дялове.

5. Точен тест на Фишер и тест $\chi 2$ - за проверка на хипотези за наличие на връзка между категорийни променливи.

6. Непараметричен тест на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк – за проверка на разпределението за нормалност.

7. Т-критерий на Стюдънт – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.

8. Непараметричен тест на Ман-Уитни – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.

9. Корелационен анализ – за търсене на линейна зависимост между количествени признаци.

10. Бинарен логистичен регресионен анализ – за количествена оценка влиянието на изследваните фактори.

11. Непараметричен тест на Фридман – за проверка на хипотези за различие между няколко зависими извадки.

12. Непараметричен тест на Wilcoxon – за проверка на хипотези за различие между две зависими извадки.

Използван беше и статистически пакет Microsoft Excel 2013 и Microsoft Office –XP.

Статистическият анализ е консултиран с проф. Генчо Генчев, завеждащ секция “Биостатистика и медицинска информатика”, МУ-София.

ГЛАВА 1. АНАЛИЗ НА КЛИНИЧНИ И ЛАБОРАТОРНИ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С И БЕЗ ХИПЕРУРИКЕМИЯ И С ХРОНИЧНИ БЪБРЕЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

РЕЗУЛТАТИ

За да изясним основните клинични и лабораторни характеристики при пациенти с ХУ проследихме някои клинични и лабораторни параметри при 150 пациенти, като 64 от тях бяха с ХУ, а 86 с пикочна киселина в референтни стойности.

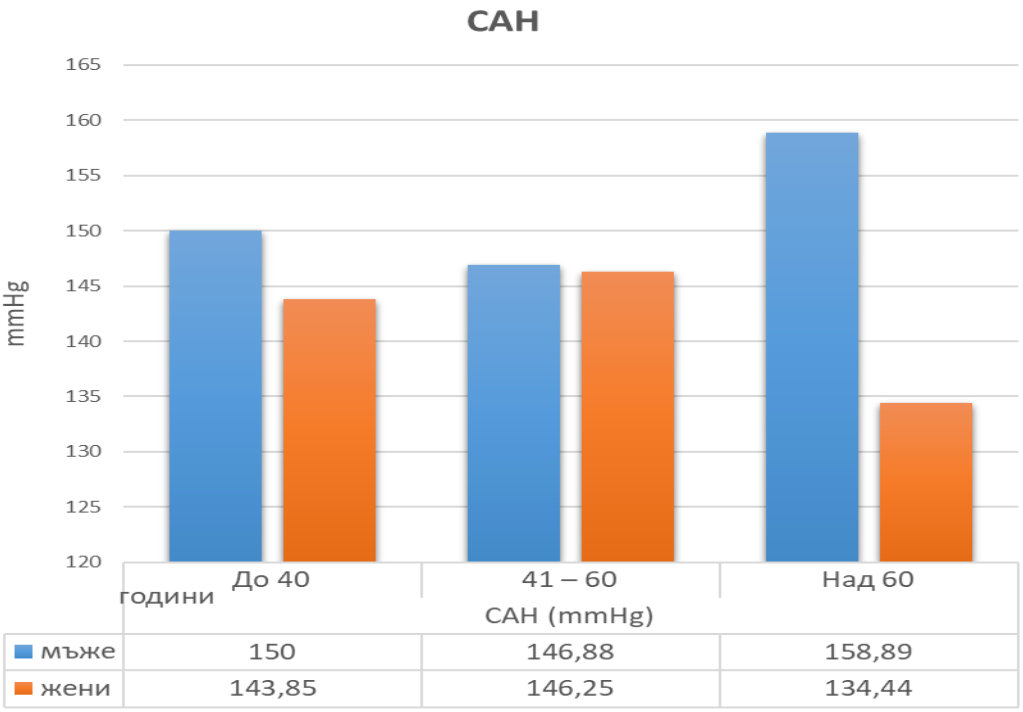
Направихме анализ първоначално на основните клинични и лабораторни показатели при групата болни с ХУ. От него установихме, че при мъжете с ХУ са по-често между 41-60г., а при жените до 40г. и между 41-60г. (фиг. 8)



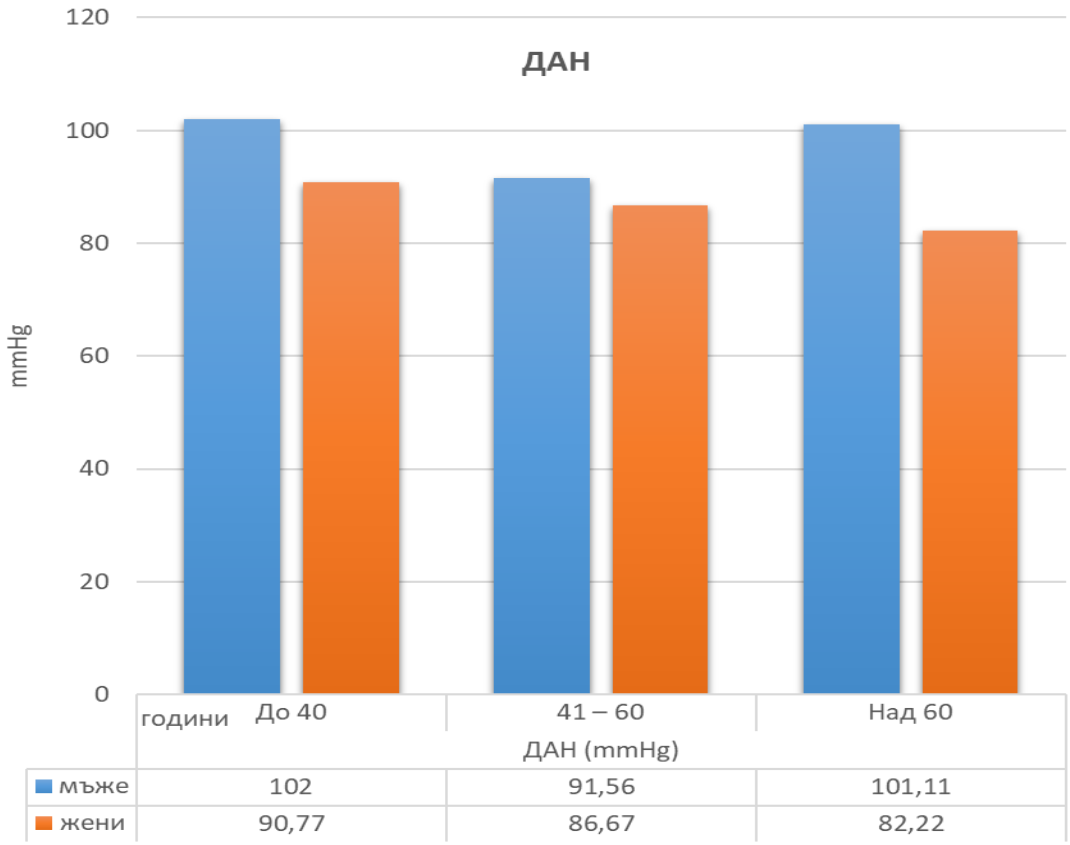
Фиг. 8 Разпределение на пациентите с ХУ по пол и възраст.

Направи се сравнителен анализ на всички мъже с хиперурикемия, разпределени по възрастови групи 40г., 41-60г. и над 60г. и клинико-лабораторните показатели: систолно артериално налягане, диастолно артериално налягане, индекс на телесна маса, серумен креатинин, креатининов клирънс, давност на ХБЗ, протеинурия и серумен хемоглобин.

От направените анализи се установи, че САН е най-високо при мъже над 60г., а при жените в групите до 40г. и от 41-60г. ДАН при жените е по ниско и в трите групи спрямо мъжете (фиг.9 и фиг. 10).

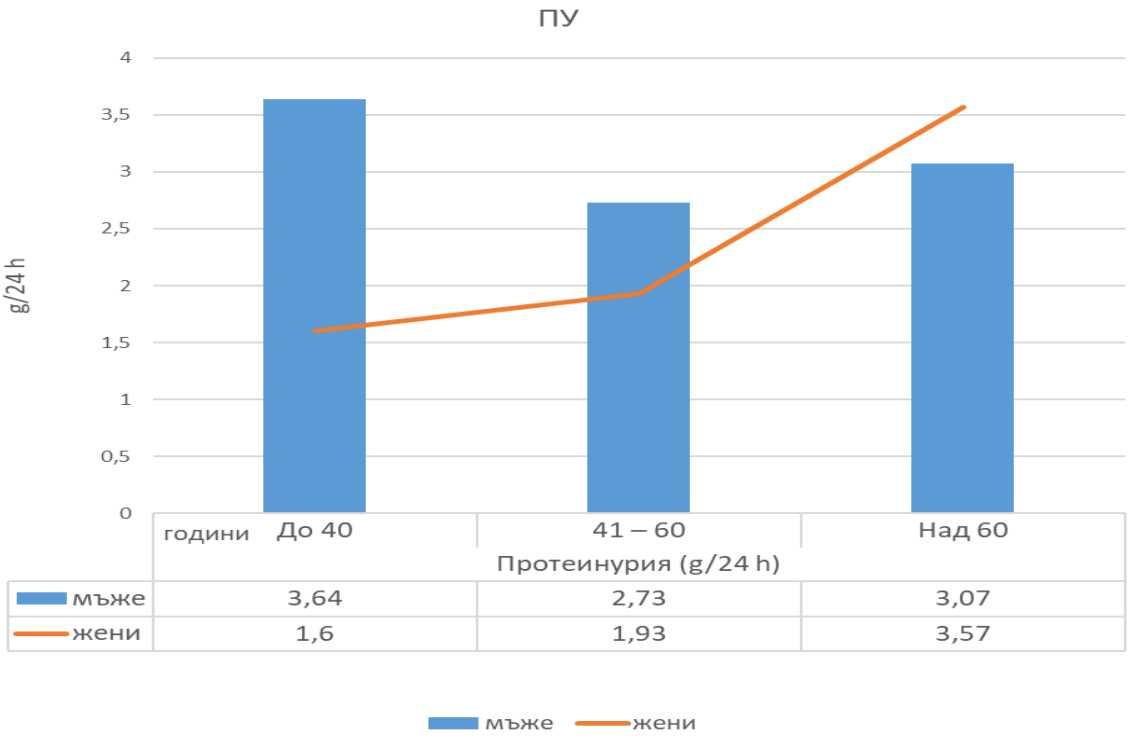


Фиг. 9 Сравнителен анализ на САН при мъже и жени в различни възрастови групи при болни с хиперурикемия

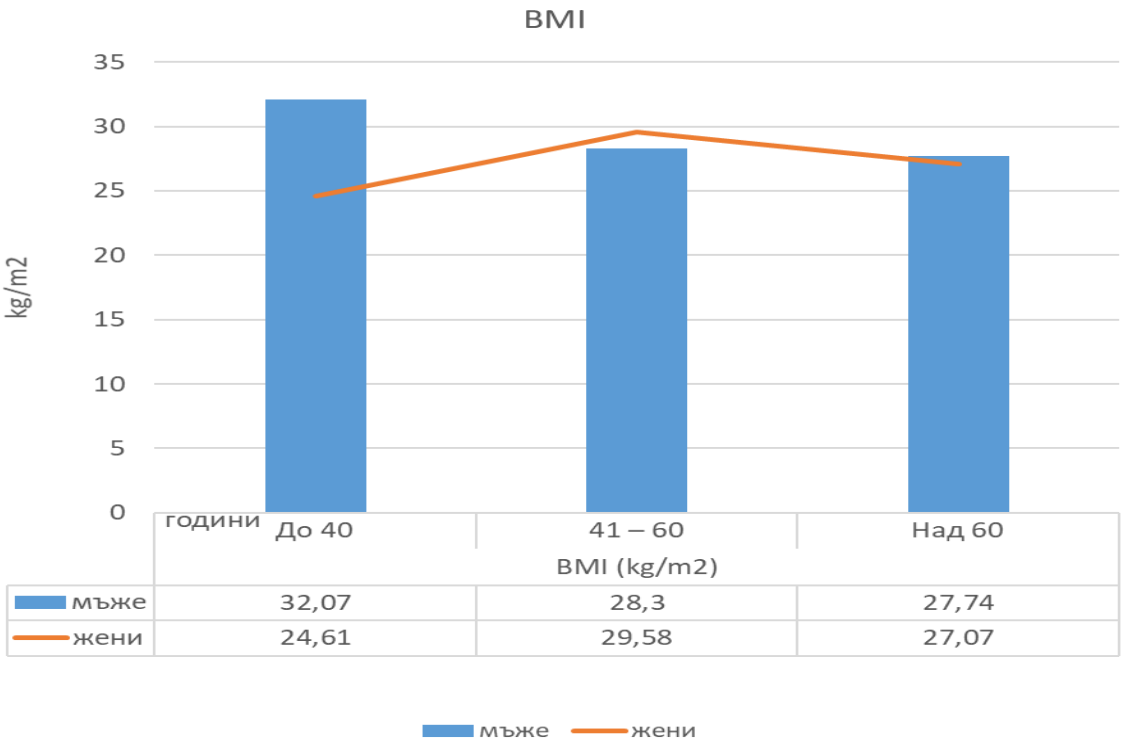


Фиг.10 Сравнителен анализ на ДАН при мъже и жени в различни възрастови групи при болни с хиперурикемия

Анализира се въздействието на ПУ и ИТМ при болни с хиперурикемия по пол и възрастови групи и се установи, че с най-висока ПУ са мъжете до 40г., но при жените над 60г. С на-висок ИТМ са мъжете и жените до 40г. (фиг.11 и фиг.12).

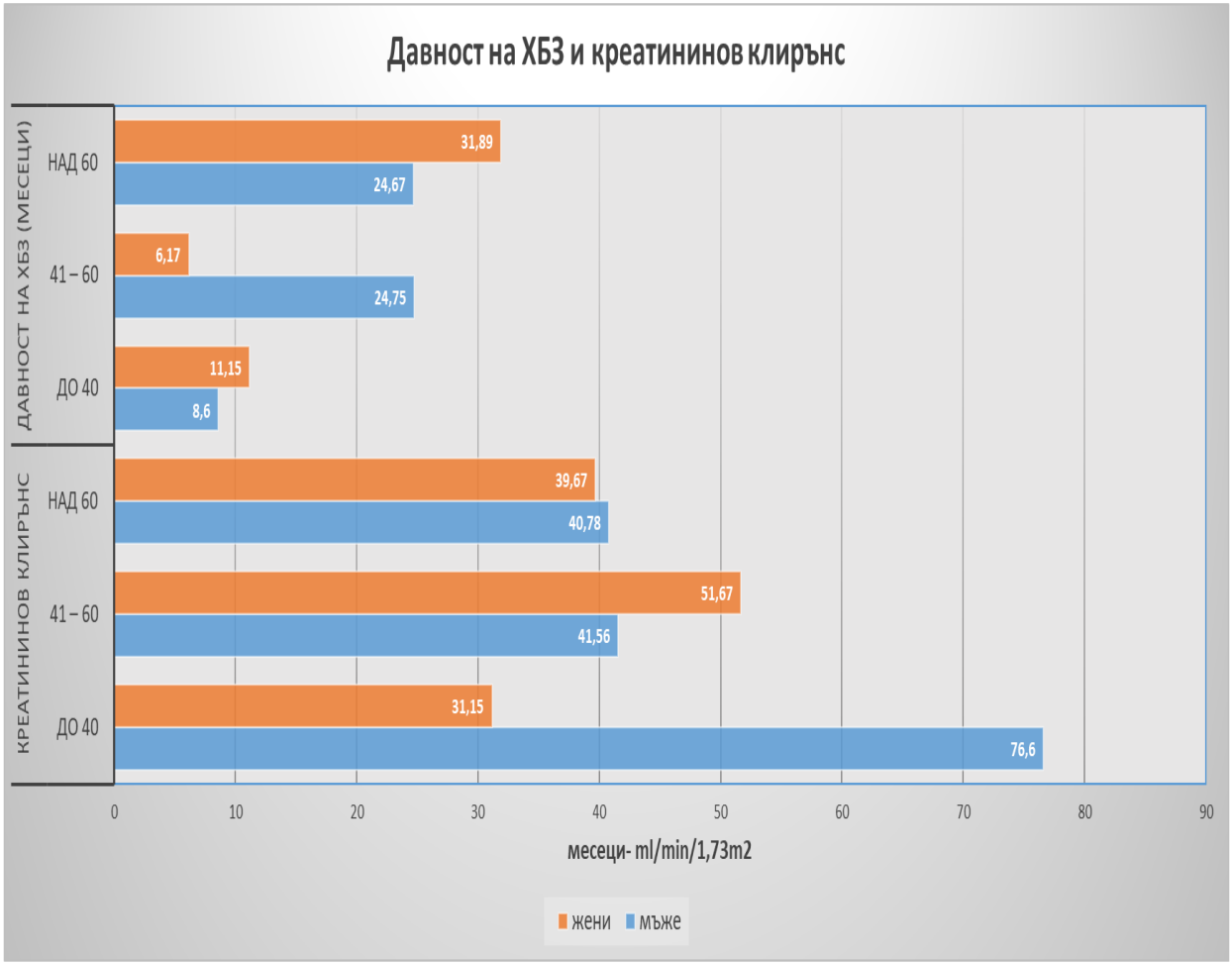


Фиг.11 Сравнителен анализ на ПУ при мъже и жени в различни възрастови групи при болни с хиперурикемия



Фиг.12 Сравнителен анализ на ИТМ (BMI) при мъже и жени в различни възрастови групи при болни с хиперурикемия

Анализирахме давността на ХБЗ и креатининовия клирънс при болни с хиперурикемия по пол и възрастови групи и се установи, че при жените с най-голяма давност на ХБЗ са болни над 60г., а при мъжете са в 2 групи: между 41-60г. и при над 60г. Креатиновият клирънс е най-висок при жените между 41-60г., а при мъжете до 40г. (фиг.13).



Фиг.13 Сравнителен анализ на давност на ХБЗ и креатининов клирънс при мъже и жени в различни възрастови групи при болни с хиперурикемия

За да преценим дали има полова и възрастова разлика между пациентите с и без хиперурикемия съпоставихме двете групи по пол и възраст. Възрастовите интервали бяха до 40г., 41-60г. и над 60г. Статистическият анализ отчете, че липсва сигнификантна разлика между

половете и възрастовите групи при болните с нормални нива на ПК и тези с повишена (табл. 1)

Таблица 1: Честотно разпределение на пациентите по пол, възрастови групи, с и без хиперурикемия

Пол	**Възрастови групи (години)**	**Статистика**	**Хиперурикемия**		
			Не	**Да**	
Мъже	До 40	Брой	15	5	n.s.
		%	37,5	16,7	
	41 – 60	Брой	17	16	n.s.
		%	42,5	53,3	
	Над 60	Брой	8	9	n.s.
		%	20,0	30,0	
		%	45,7	38,2	
	41 – 60	Брой	21	12	n.s.
		%	45,7	35,3	
	Над 60	Брой	4	9	n.s.
		%	8,7	26,5	

Направи се сравнителен анализ на всички мъже с и без хиперурикемия, разпределени по възрастови групи 40г., 41-60г. и над 60г. и клинико-лабораторните показатели: систолно артериално налягане, диастолно артериално налягане, индекс на телесна маса, серумен креатинин, креатининов клирънс, давност на ХБЗ, протеинурия и серумен хемоглобин (табл. 2). Очете се, че няма статистически значима разлика между стойностите на изследваните показатели при пациентите мъже с и без хиперурекимия в разглежданите възрастови групи. Групата мъже с хиперурикемия и възраст до 40 години не участва в анализа поради липса на статистическа представителност.

Таблица 2: Сравнителен анализ на пациентите (мъже по възрастови групи) с и без хиперурикемия по изследваните показатели

Показатели	**Възрастови групи (години)**	**Хиперурикемия**						**P**
		Не			**Да**			
		n		SD	n		SD	
САН (mmHg)	До 40	15	135,33	14,45	5	150,00	12,25	-
	41 – 60	17	143,53	14,12	16	146,88	14,93	0,513
	Над 60	8	145,63	13,48	9	158,89	17,64	0,167
ДАН (mmHg)	До 40	15	83,00	10,66	5	102,00	4,47	-
	41 – 60	17	88,53	8,97	16	91,56	8,70	0,382
	Над 60	8	93,75	10,61	9	101,11	19,00	0,888
BMI (kg/m2)	До 40	15	27,62	4,32	5	32,07	6,84	-
	41 – 60	17	29,49	4,48	16	28,30	5,34	0,490
	Над 60	8	26,65	2,74	9	27,74	3,40	0,484
Серумен креатинин	До 40	15	124,47	72,74	5	121,80	49,83	-

(□mol/l)	41 – 60	17	149,00	69,20	16	225,00	149,74	0,127
	Над 60	8	202,00	120,48	9	181,89	77,58	0,888
Креатининов клирънс	До 40	15	82,13	32,50	5	76,60	29,92	-
	41 – 60	17	55,82	24,60	16	41,56	24,95	0,108
	Над 60	8	36,63	18,17	9	40,78	22,14	0,681
Давност на ХБЗ (месеци)	До 40	15	10,00	23,77	5	8,60	15,37	-
	41 – 60	17	19,06	57,27	16	24,75	32,08	0,102
	Над 60	8	20,00	25,90	9	24,67	48,31	0,606
Протеинурия (g/24 h)	До 40	15	1,24	1,53	5	3,64	2,59	-
	41 – 60	17	2,14	2,54	16	2,73	2,47	0,444
	Над 60	8	2,56	3,06	9	3,07	3,28	0,963
Серумен хемоглобин (g/l)	До 40	15	143,27	16,87	5	146,80	25,53	-
	41 – 60	17	140,47	18,05	16	142,56	27,60	0,797
	Над 60	8	129,13	25,93	9	128,22	26,14	0,944

* - групата с хиперурикемия и възраст до 40 години не участва в анализа поради липса на статистическа представителност

Същите съпоставителни анализи се проведоха и при жените, разпределени според възрастта и наличието или липсата на ХУ (табл. 3). Групата без хиперурикемия и възраст над 60 години не участва в анализа поради липса на статистическа представителност. Установи се, че при жените до 40 години има статистически достоверна разлика между пациентките с и без хиперурикемия по отношение на стойностите на САН, серумен креатинин, креатининов клирънс, давност на ХБЗ и серумен хемоглобин.

Средните стойности на САН на жени до 40г. с ХУ са значимо по-високи 143,85 ±17,58mmHg в сравнение с тези без ХУ 129,29± 18,05mmHg (p =0,028). В същата възрастова група се установиха по- високи стойности на серумен креатинин и креатининов клирънс. Пациентките до 40г. с повишени нива на пикочната киселина бяха с по-голяма давност на ХБЗ съотв.11,15±8,24мес. в сравнение с тези без ХУ, където давността на ХБЗ беше 10,95±23,59 мес. (p = 0,027). Серумният хемоглобин е с по-високите стойности при нямащите това заболяване 128,67±12,57 в сравнение с тези с ХУ 113,69±17,10 с p=0,006.

Таблица 3: Сравнителен анализ на пациентите (жени по възрастови групи) с и без хиперурикемия по изследваните показатели.

Показатели	**Възрастови групи (години)**	**Хиперурикемия**						
		Не			**Да**			
		n		SD	n		SD	
САН (mmHg)	До 40	21	129,29	18,05	13	143,85	17,58	0,028
	41 – 60	21	134,76	19,90	12	146,25	16,94	0,103
	Над 60	4	145,00	23,80	9	134,44	20,22	-
ДАН (mmHg)	До 40	21	81,43	12,26	13	90,77	14,98	0,112
	41 – 60	21	85,48	11,61	12	86,67	8,88	0,726
	Над 60	4	85,00	12,91	9	82,22	10,93	-
BMI (kg/m2)	До 40	21	22,41	2,86	13	24,61	5,14	0,119
	41 – 60	21	26,39	3,66	12	29,58	6,62	0,083
	Над 60	4	29,83	5,81	9	27,07	3,73	-
Серумен креатинин (□mol/l)	До 40	21	112,48	61,68	13	223,23	85,27	<0,001
	41 – 60	21	135,24	129,11	12	131,33	56,75	0,365
	Над 60	4	171,75	122,22	9	169,44	100,39	-
Креатининов клирънс	До 40	21	71,95	31,97	13	31,15	21,76	<0,001
	41 – 60	21	61,00	26,73	12	51,67	25,90	0,337
	Над 60	4	44,75	33,98	9	39,67	26,13	-
Давност на	До 40	21	10,95	23,59	13	11,15	8,24	0,027

ХБЗ (месеци)	41 – 60	21	12,24	28,93	12	6,17	10,07	0,471
	Над 60	4	2,75	2,36	9	31,89	36,78	-
Протеинурия (g/24 h)	До 40	21	2,24	3,23	13	1,60	1,05	0,753
	41 – 60	21	1,30	1,72	12	1,93	2,90	0,754
	Над 60	4	0,84	0,92	9	3,57	3,17	-
Хемоглобин (g/l)	До 40	21	128,67	12,57	13	113,69	17,10	0,006
	41 – 60	21	130,71	16,40	12	129,33	15,07	0,812
	Над 60	4	116,00	20,51	9	126,78	8,90	-

* - групата без хиперурикемия и възраст над 60 години не участва в анализа поради липса на статистическа представителност

За да отчетем дали съществува разлика в анализираните от нас параметри общо за двете групи болни с и без ХУ според пола съпоставихме давността на заболяването, САН, ДАН, ИТМ, серумен креатинин, креатининов клирънс, давност на ХБЗ, ПУ и серумен хемоглобин при мъже и жени, разпределени по възрастови групи (табл. 4).

При сравнителният анализ на всички мъже с и без ХУ, при болните с повишени нива на ПК се отчете по-високи стойности на САН - съответно 151,00±15,83mmHg, спрямо 140,88±14,45mmHg с p=0,003, на ДАН съответно 96,17±12,91mmHg и 87,50±10,50mmHg с p =0,004.

Както при мъжете, така и при жените с ХУ, серумният креатинин беше по-висок, в сравнение с групата с нормална ПК, като съответно ГФ беше намалена.

При жените с ХУ се установи, че САН е по-високо, докато такава зависимост по отношение на стойностите на ДАН не се установи.

Мъжете с ХУ имаха по-високостепенна протеинурия 2,98±2,68 g/d и p=0,070 в сравнение с тези без ХУ. Такава разлика не беше отчетена при жените.

Жените с ХУ бяха с по висок ИТМ -27,01±5,68 в сравнение с тези без ХУ 24,87±4,23, p=0,057 и давност на заболяването 14,88±22,33 в сравнение с тези без -10,83±25,03, p=005.

Таблица 4: Сравнителен анализ на пациентите с и без хиперурикемия по изследваните показатели.

Пол	Показатели	Хиперурикемия						
		Не			Да			
		n		SD	n		SD	
Мъже	САН (mmHg)	40	140,88	14,45	30	151,00	15,83	0,003
	ДАН (mmHg)	40	87,50	10,50	30	96,17	12,91	0,004
	BMI (kg/m2)	40	28,22	4,20	30	28,76	5,17	0,634
	Креатинин (□mol/l)	40	150,40	85,29	30	194,87	122,78	0,083
	Кр.кл	40	61,85	31,48	30	47,17	27,57	0,046
	Давност на ХБЗ (месеци)	40	15,85	41,11	30	22,03	35,30	0,101
	Протеинурия (g/24 h)	40	1,89	2,33	30	2,98	2,68	0,070
	Хемоглобин (g/l)	40	139,25	19,61	30	138,97	26,95	0,960
Жени	Давност на заболяването (месеци)	46	61,78	56,07	34	67,44	77,87	0,686
	САН (mmHg)	46	133,15	19,48	34	142,21	18,18	0,038
	ДАН (mmHg)	46	83,59	11,91	34	87,06	12,19	0,299
	ИТМ (kg/m2)	46	24,87	4,23	34	27,01	5,68	0,057
	Креатинин (□mol/l)	46	128,02	101,99	34	176,56	88,19	0,003

Кр.кл	46	64,59	30,25	34	40,65	25,32	<0,001
Давност на ХБЗ (месеци)	46	10,83	25,03	34	14,88	22,33	0,005
Протеинурия (g/24 h)	46	1,68	2,51	34	2,24	2,51	0,127
Хемоглобин (g/l)	46	128,50	15,30	34	122,68	15,93	0,102

За да се отчете до каква степен стойностите на пикочната киселина имат връзка със САН, ДАН, серумен креатинин, ИТМ, давността на ХБЗ, протеинурия се проведе корелационен анализ (табл. 5).

Отчете се, че стойностите на пикочната киселина корелират правопропорционално с показателите на САН, ДАН, серумен креатинин, ИТМ, давност на ХБН, протеинурията и възрастта.

Най-силна е корелацията със САН, серумния креатинин и ИТМ, а най-слаба с възрастта.

Таблица 5: Корелационен анализ на пикочната киселина с изследваните предиктори

Предиктори	**Пикочна киселина**
Систолно артериално налягане	0,380***
Серумен креатинин	0,330***
ИТМ	0,309***
Диастолно артериално налягане	0,293***
Давност на ХБН	0,278**
Протеинурия	0,258**
Възраст	0,217**
Давност на бъбречно заболяване	0,043

** - p<0,01, *** - p<0,001

При сравнителния анализ на останалите показатели: ИТМ, диагноза, наличие или липса на анемия и ХБЗ при пациентите с и без хиперурикемия липсва статистически значима разлика между двете изследвани групи по категориите на индекса на телесна маса, диагноза и анемия (табл. 6).

Докато пациентите с нива на пикочната киселина в референтни граници по-често са с 1 и 2 стадий ХБЗ, то 4 стадий са по-често болните с ХУ ($p<0,01$).

Таблица 6: Сравнителен анализ на групите с и без хиперурикемия по изследваните категорийни признаци

Показател	**Без хиперурикемия**		**С хиперурикемия**		
	n	%	n	%	
BMI					
Поднормено тегло	2	2,3	1	1,6	n.s.
Норма	33	38,4	18	28,1	n.s.
Наднорма	36	41,9	27	42,2	n.s.
Затлъстяване клас I	10	11,6	11	17,2	n.s.
Затлъстяване клас II	5	5,8	5	7,8	n.s.
Затлъстяване клас III	0	0,0	2	3,1	n.s.
Диагноза					
Колагеноза	14	16,3	4	6,3	<0,05
Гломерулонефрит и бъбречна недостатъчност	2	2,3	5	7,8	n.s.
Мезангиопролиферативен гломерулонефрит	28	32,6	17	26,6	n.s.
Популунен гломерулонефрит	2	2,3	4	6,3	n.s.
Мезангиокапилярен гломерулонефрит	3	3,5	1	1,6	n.s.
Хроничен интерстициален нефрит	3	3,5	4	6,3	n.s.
ОСГСХ	10	11,6	7	10,9	n.s.
ИНС	14	16,3	8	12,5	n.s.

Мембранозен гломерулонефрит	6	7,0	6	9,4	n.s.
Амилоидоза	0	0,0	2	3,1	n.s.
Анемия					
Няма	66	76,7	43	67,2	n.s.
Има	20	23,3	21	32,8	n.s.
ХБЗ - стадий					
1	21	24,4	5	7,8	<0,01
2	28	32,6	11	17,2	<0,05
3а	10	11,6	9	14,1	n.s.
3б	11	12,8	14	21,9	n.s.
4	12	14,0	19	29,7	<0,01
5	4	4,7	6	9,4	n.s.

Допълнително съпоставихме групи пациенти без и тези с ХУ по отношение на следните параметри: електролити в серума –серумен калций, фосфор, калий, натрий, хлор и степен на протеинурията (табл. 7). Резултатите показват, че групите с и без хиперурикемия се различават с гранична сигнификантност ($p<0,1$) по отношение на серумен калций, чиято категория „Нисък“ е значимо повече при нямащите хиперурикемия, а категорията „Норма“ – при имащите. Категорията „Нисък“ е значимо повече при нямащите ХУ и при показателя степен на серумен фосфор. При останалите показатели в таблицата статистически значима разлика между двете изследвани групи не се установи.

Проведе се сравнителен анализ на пациентите с и без ХУ по броя на еритроцити в кръвта, креатининов клирънс, серумен калций, серумен фосфор, серумен калий серумен натрий, серумен хлор (табл. 8). Двете изследвани групи се различават статистически единствено по креатининовия клирънс, който е с по-ниска средна стойност при болните с хиперурикемия 51,55±29,19 ml/min/1/73m2 спрямо тези без ХУ 68,67±27,8 ml/min/1/73m2 (p<0,001).

Сигнификантна разлика по останалите показатели, разглеждани в таблица 7 не се отчете.

Таблица 7: Сравнителен анализ на пациентите с и без хиперурикемия по изследваните показатели

Показатели	**Хиперурикемия**					
	Не			**Да**		
	n		SD	n		SD	
Еритроцити	85	4,47	0,56	63	4,35	0,74	0,314
Креатининов клирънс в ml/min/1,73m^2	85	68,67	27,81	63	51,55	29,19	<0,001
Серумен калций (mmol/l)	85	2,25	0,17	63	2,29	0,17	0,119
Серумен фосфор mmo/l	85	1,14	0,25	63	1,19	0,23	0,177
Серумен калий (mmol/l)	85	4,70	0,64	63	4,88	0,70	0,103
Серумен натрий (mmol/l)	85	139,68	3,44	63	140,43	3,20	0,358
Серумен хлор (mmol/l)	85	107,56	3,81	63	108,76	3,56	0,095

ОБСЪЖДАНЕ

Включените в настоящия раздел 150 болни са били подбрани на случаен принцип. Анализът на данните ни отчита, че сред болните с ХБЗ при 42,66% се установяват повишени нива на пикочната киселина, което не е репрезентативно за популацията, тъй като в нефрологична клиника се приемат селектирани болни с ХБЗ. Въпреки това, настоящите данни дават основание да се установи висока честота на ХУ при пациенти с бъбречни заболявания. Особено важно е да се отчете, че именно тези болни, независимо от пола, са с по-висок серумен креатинин и намалена гломерулна филтрация, в сравнение с пациентите без ХУ. Честотата на ХУ сред пациенти с различна по степен ХБЗ налага системно изследване на нивата на пикочната киселина, внимателно прилагане на медикаменти, повишаващи нейното ниво и необходимост от прилагане на уратопонижаваща терапия.

Бяха установени някои възрастови и полови характеристики на ХУ, а именно**,** че най-често с ХУ са мъже на възраст 40-59г. и жени във възрастовия интервал 40-49г. Според литературни данни, **х**иперурикемията е честа при постменопаузални жени [132,141,181]. Данните от настоящето проучване дават основание да предположим, че при пациентки с ХБЗ повишените нива на ПК се установяват и значително често и в по-млада възраст- до 40г.

Известна е връзката между АН и ХУ [74,142,272]. Нашите данни отчитат също такава зависимост. Интерестното е, че докато мъжете с ХУ са с по-високи стойности както на САН, така и на ДАН, то при жените се отчита връзка само със САН.

Липсват значими разлики в степените на протеинурията при групите с и без ХУ, но мъжете с повишена пикочна киселина бяха със

сигнификантно по-високи стойности на екскрецията на белтък в урината. Същевременно отчетохме че стойностите на пикочната киселина корелират положително със САН, ДАН, серумен креатинин, ИТМ, давност на ХБЗ, протеинурията и възрастта. Най-силна е корелацията със САН, серумния креатинин и ИТМ, а най-слаба с възрастта.

Неблагоприятният ефект на повишените нива на ПК върху бъбречната функция се отчита и от други автори [132, 137, 144, 217].

Настоящите данни отчитат тази зависимост и негативния ефект на ХУ върху серумния креатинин и ГФ. В този аспект може да анализираме и факта, че докато болните без ХУ са предимно с 1 и 2 стадий на ХБЗ, то по-голяма част от пациентите с ХУ са били 4 стадий ХБЗ.

ГЛАВА 2. ВЪЗДЕЙСТВИЕ НА ХИПЕРУРИКЕМИЯТА ВЪРХУ МОРФОЛОГИЧНИТЕ ПРОМЕНИ ОТ ПУНКЦИОННАТА БЪБРЕЧНА БИОПСИЯ

РЕЗУЛТАТИ

Тъй като в достъпната литература установихмесамо няколко публикации за значението на хиперурикемията върху морфологичните изменения в бъбрека при имунни и автоимунни нефропатиии, анализирахме данните на 110 пациента, хоспитализирани в Клиника по нефрология, УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ“, при които е проведена пункционна бъбречна биопсия. За да отчетем по-точно въздействието на повишените нива на пикочната киселина съпоставихме данните на болни с и без хиперурикемия. Групата на болните без ХУ беше от 48 болни, а тази с повишени нива на пикочната киселина беше от 62 пациенти.

Сравнителният анализ на групите беше направен с отчитане на някои клинични, лабораторни показателя като възраст (години), давност на бъбречно заболяване (месеци), давност на АХ (месеци), САН (mmHg), ДАН (mmHg), протеинурия (g/24 h), креатинин (μmol/l), креатининов клирънс (ml/min/1,73m2), серумен албумин (g/l), серумен холестерол (mmol/l), триглицериди (mmol/l) и пикочна киселина(μmol/l). Средната възраст на двете групи е без съществена разлика съотв. 42,46 ±16,12г. При болните с ХУ и 47,35 ±13,87г. при контролната група. Давността на АХ при групата с ХУ е по-голяма 26,63 ±46,50 месеца в сравнение с тази без ХУ -22,52 ±35,50 месеца. При пациентите с ХУ, средната протеинурия беше от нефрозен тип- 3,75 ±3,64g/24 h и малко по-висока, от тази в групата без повишени нива на пикочната киселина, която беше умерена-

3,00 ±3,77g/24 h, но разликата не беше статистически достоверна. Триглицеридите също бяха по-високи при болните от първата група с ХУ- 2,02 ±1,00 mmol/l в сравнение с тези без ХУ- 1,86±0,96mmol/l.

От направения анализ по останалите показатели не се отчетоха статистически значими разлики между групите с и без ХУ, с изключение естествено на стойностите на пикочната киселина (табл. 8).

Таблица 8: Сравнителен анализ на групите без и с хиперурикемия по изследваните количествени показатели

Показател	**Без хиперурикемия (n=48)**		**С хиперурикемия (n=62)**		
		SD		SD	
Възраст (години)	42,46	16,12	47,35	13,87	0,090
Давност на ХБЗ (месеци)	25,75	51,26	24,42	54,97	0,265
Давност на АХ (месеци)	22,52	35,50	26,63	46,50	0,737
САН (mmHg)	141,04	29,43	144,42	20,30	0,417
ДАН (mmHg)	86,46	14,91	86,94	12,02	0,610
Протеинурия (g/24 ч.)	3,00	3,77	3,75	3,64	0,119
Креатинин (µmol/l)	208,57	111,45	212,60	143,47	0,589
Креатининов клирънс (ml/min/1,73m^2)	44,67	27,18	49,75	34,18	0,691
Серумен албумин (g/l)	34,94	8,73	35,69	8,89	0,657
Серумен холестерол (mmol/l)	6,34	1,38	6,78	2,27	0,942
Триглицериди (mmol/l)	1,86	0,96	2,02	1,00	0,456
Пикочна киселина(µmol/l)	321,96	67,53	**474,24**	84,22	**<0,001**

Допълнително анализирахме и съпоставихме данните на двете групи по отношение на пол, морфологична диагноза от пункционната бъбречна биопсия и стадия на ХБЗ (табл. 9).

Сравнителният анализ установи, че тези с ХУ са по-често мъже 35± 56,5г, но 43,5% все пак бяха жени, което отново отчита, че ХУ е заболяване, което може да се установи и при двата пола. Болните без ХУ също бяха по-често мъже, но без значима разлика между двата пола.

Не се отчетоха значими разлики между морфологичната диагноза при двете групи.

Болните без ХУ най-често бяха G3b стадий по KDIGO, следвани от тези с 2 и 4 стадий. Болните с ХУ най-често бяха 4 стадий, следвани по относителен дял на пациентите в G3b стадий. Не се отчете статичестически значима разлика между относителният дял на пациентите от двете групи според стадия на ХБЗ.

Таблица 9: Сравнителен анализ на групите без и с хиперурикемия по пол, диагноза и стадий на хронично бъбречно заболяване

Показател	**Без хиперурикемия (n=48)**		**С хиперурикемия (n=62)**		
	n	%	n	%	
Пол					0,327
Мъже	32	66,7	35	56,5	
Жени	16	33,3	27	43,5	
Диагноза					
Хроничен интерстициален нефрит - ХИН	8	16,7	6	9,7	n.s.
Мезангиопролиферативен гломерулонефрит - С3 тип	1	2,1	2	3,2	n.s.
Мезангиопролифератив	3	6,3	3	4,8	n.s.

ен гломерулонефрит - ИгА тип					
Мезангиопролиферативен гломерулонефрит	16	33,3	18	29,0	n.s.
Огнищна гломерулна склероза и хиалиноза	5	10,4	9	14,5	n.s.
Полулунен гломерулонефрит при васкулит	4	8,3	7	11,3	n.s.
Мембранозен гломерулонефрит	4	8,3	6	9,7	n.s.
Мезангиокапилярен гломерулонефрит	5	10,4	5	8,1	n.s.
Минимални изменения при идиопатичен нефозен синдром	1	2,1	2	3,2	n.s.
Амилоидоза	1	2,1	3	4,8	n.s.
Гломерулни увреждания при захарен диабет	0	0,0	1	1,6	n.s.
Стадий на хронично бъбречно заболяване					
1	3	6,3	13	21,0	
2	10	20,8	9	14,5	
3a	8	16,7	7	11,3	
3b	12	25,0	12	19,4	
4	10	20,8	15	24,2	
5	5	10,4	6	9,7	

За да отчетем влиянието на ХУ върху промените в различните структури от пункционната бъбречна биопсия анализирахме всяко морфологично изменение отделно в съответната групи, след което

съпоставихме резултатите при пациентите с и без ХУ. За да отчетем значението на повишените нива на пикочната киселина беше анализирана степента на измемението заедно с данните от САН, ДАН и протеинурия, които са фактори, доказали значението си за неимунната прогресия на ХБЗ.

Мезангиално-клетъчна пролиферация и хиперурикемия

Измененията по отношение на мезангиално-клетъчната пролиферация и увеличение на мезангиалния матрикс при пациентите с ХУ са представени на табл. 10 и табл. 11.

Таблица 10: САН, ДАН и протеинурия при различните степени на мезангиално-клетъчна пролиферация в групата с хиперурикемия

Показател	**Мезангиална пролиферация**	**n**		SD
САН (mmHg)	Няма	19	144,42	18,69
	Умерена	19	148,42	24,33
	Изразена	24	141,25	18,25
ДАН (mmHg)	Няма	19	87,11	12,05
	Умерена	19	87,89	13,16
	Изразена	24	86,04	11,51
Протеинурия (g/24 h)	Няма	19	3,33	3,62
	Умерена	19	3,47	2,03
	Изразена	24	4,31	4,60

Таблица 11: САН, ДАН и протеинурия при различните степени на мезангиална пролиферация, група без хиперурикемия

Показател	**Мезангиална пролиферация**	**n**		SD
САН (mmHg)	Няма	15	133,33	28,95
	Умерена	14	139,64	23,73
	Изразена	19	148,16	33,13
ДАН (mmHg)	Няма	15	83,33	14,47
	Умерена	14	85,36	11,84
	Изразена	19	89,74	17,20
Протеинурия (g/24 h)	Няма	15	2,65	4,42
	Умерена	14	3,86	4,69
	Изразена	19	2,64	2,28

Съпоставянето на данните по отношение на САН, ДАН и протеинурия при групата с ХУ в сравнение с контролната отчете, че болните с изразена мезангиално-клетъчна пролиферация и с ХУ са със значително по-висока протеинурия съотв. 2,64+/-2,28 g/24 h.

Промяна в мезангиалния матрикс при болни с и без хиперурикемия

Стойностите на САН, ДАН и протеинурия при групата с ХУ и контролната група съпоставихме по отношение на степените на увеличение на мезангиалния матрикс (табл. 12 и табл. 13**).** Отчетохме значима разлика в протеинуриятa между двете групи. Болните с ХУ и умерено увеличен мезангиален матрикс бяха със значително по-висока протеинурия спрямо контролната група със същата степен на промяна в извънклетъчния матрикс съотв 4,45+/-4,48 g/24 h и 2,57+/-2,81 g/24 h. Тъй като най-честата гломерулна патология, на болните включение в проучването беше мезангиопролиферативен тип гломерулонефрити може

да свържем средната протеинурия със заболяването, но единствената разлика между двете сравнявани групи беше липсата или наличието на повишени нива на пикочната киселина. Това дава основания да предположим, че именно ХУ е причина за тази разлика в екстрецията на белтъци в урината. Броят болни в двете групи със значителна и дифузна мезангиална експанзия е относително малък /под 8/ и не дава условия за статистическа обработка.

Таблица 12: САН, ДАН и протеинурия при различните степени на увеличение на извънклетъчния матрикс, група с хиперурикемия

Показател	Матрикс	n		SD
САН (mmHg)	Неувеличена	23	148,7	20,74
	Умерено увеличена	33	142,24	21,06
	Значително увеличена	6	140	12,65
ДАН (mmHg)	Неувеличена	23	88,7	13,59
	Умерено увеличена	33	86,21	11,32
	Значително увеличена	6	84,17	10,21
Протеинурия (g/24 h)	Неувеличена	23	2,91	2,93
	Умерено увеличена	33	4,45	4,08
	Значително увеличена	6	3,13	3,29

Таблица 13: САН, ДАН и протеинурия при различните степени на увеличаване на мезангиалния матрикса при групата без хиперурикемия

Показател	Матрикс	n		SD
САН (mmHg)	Неувеличена	20	140,5	26,30
	Умерено увеличена	25	140	30,69
	Значително увеличена	3	153,33	47,26
ДАН (mmHg)	Неувеличена	20	85	13,57
	Умерено увеличена	25	87,2	16,14

	Значително увеличена	3	90,00	17,32
Протеинурия (g/24 h)	Неувеличена	20	3,59	4,90
	Умерено увеличена	25	2,57	2,81
	Значително увеличена	3	2,60	2,16

Хиперурикемия и интерстициална фиброза

Тъй като е известно, че както хипертонията, така и протеинурията са фактори, имащи отношение към промените в интерстициума, съпоставихме тези показатели при различните степени на изява на интерстициална фиброза при пациентите с и без ХУ.

При сравнителен анализ на САН, ДАН и протеинурията при различните нива на интерстициална фиброза в групата с хиперурикемия и без такава се отчете, че САН е по-високо при болните с ХУ и с изразена интерстициална фиброза в сравнение с контролната група съотв. 156,15+/-19,81mmHg и 144,17+/-32,04mmHg. Болните с ХУ и с умерена фиброза бяха с по-висока протеинурия от тези без ХУ съответно 2,99+/-2,95 g/24 h и 1,55+/-1,05 g/24 h. Пациентите с ХУ и с изразена фиброза също бяха с по-висока протеинурията в сравнение с контролите- съответно 5,32+/-5,24 g/24 h. и 3,85+/-4,90 g/24 h (табл. 14 и табл. 15). Може да предположим, че съчетанието на масивна протеинурия с хиперурикемия е свързано с развитието на умерена и значима интерстициална фиброза.

Таблица 14: Сравнителен анализ на САН, ДАН и протеинурия при различните нива на интерстициална фиброза при хиперурикемия

Показател	Интерстициална фиброза	n		SD
САН (mmHg)	Няма	33	142,24	21,35
	Умерена	16	139,38	15,26
	Изразена	13	**156,15**	19,81
ДАН (mmHg)	Няма	33	85,76	11,60
	Умерена	16	88,13	13,28
	Изразена	13	88,46	12,14
Протеинурия (g/24 h)	Няма	33	3,5	3,10
	Умерена	16	2,99	2,95
	Изразена	13	5,32	5,24

Таблица 15: Сравнителен анализ на САН, ДАН и протеинурия при различните нива на интерстициална фиброза без хиперурикемия

Показател	Интерстициална фиброза	n		SD
САН (mmHg)	Няма	19	135,53	22,17
	Умерена	17	145	35,00
	Изразена	12	144,17	32,04
ДАН (mmHg)	Няма	19	83,95	10,35
	Умерена	17	89,71	18,58
	Изразена	12	85,83	15,64
Протеинурия (g/24 h)	Няма	19	3,76	4,28
	Умерена	17	1,55	1,05
	Изразена	12	3,85	4,90

Хиперурикемия и интерстициални инфилтрати

При съпоставяне на данните между САН, ДАН и протеинурия според степента на интерстициалните инфилтрати при болни с и без повишени нива на пикочната киселина се отчете, че пациентите с ХУ и изразени интерстициални инфилтрати са с по-високи стойности на САН в сравнение с контролната група съотв. 148,33+/-20,65 mmHg и 136,82+/-25,52 mmHg.(табл. 16 и табл. 17). Стойностите на ДАН при ХУ с изразена интерстициална инфилтрация също бяха по -високи -91,67+/-91,67 mmHg спрямо контролата, където бяха 82,73+/-11,04 mmHg.

Болните с ХУ и с умерена и изразена интерстициална инфилтрация бяха с по-висока протеинурия спрямо контролната група съотв. при умерената инфилтрация -4,51+/-4,42 g/24 h спрямо 2,46+/-2,53 g/24 h и при изразена инфилтрация съотв 3,11+/-2,93 g/24 h и 2,49+/-1,11 g/24 h.

Таблица 16: САН, ДАН и протеинурия според интензивността на интерстициалната инфилтрация при група с хиперурикемия

Показател	Интерстициална инфилтрация	n		SD
САН (mmHg)	Няма	20	147,2	19,49
	Умерена	24	139,17	20,41
	Изразена	18	148,33	20,65
ДАН (mmHg)	Няма	20	86	8,52
	Умерена	24	84,17	13,81
	Изразена	18	91,67	12,00
Протеинурия (g/24 h)	Няма	20	3,42	3,17
	Умерена	24	**4,51**	4,42
	Изразена	18	**3,11**	2,93

Таблица 17: САН, ДАН и протеинурия според интензивността на интерстициалната инфилтрация група без хиперурикемия

Показател	Интерстициална инфилтрация	n		SD
САН (mmHg)	Няма	18	139,44	33,34
	Умерена	19	145	28,63
	Изразена	11	136,82	25,52
ДАН (mmHg)	Няма	18	85,83	15,93
	Умерена	19	89,21	16,01
	Изразена	11	82,73	11,04
Протеинурия (g/24 h)	Няма	18	3,88	5,51
	Умерена	19	**2,46**	2,53
	Изразена	11	**2,49**	1,19

Гломерулосклероза и хиперурикемия

Съпоставихме степента на гломерулосклерозата според стойностите на САН, ДАН и протеинурията при групата с ХУ и контролната група. (табл. 18 и табл. 19)

Таблица 18: САН, ДАН и протеинурия според степента на гломерулна склероза при група с хиперурикемия

Показател	Гломерулна склероза	n		SD
САН (mmHg)	Няма	29	148,76	19,76
	Умерена	20	144	19,84
	Изразена	13	135,38	20,66
ДАН (mmHg)	Няма	29	85	11,10
	Умерена	20	91	12,52
	Изразена	13	85	12,58
Протеинурия	Няма	29	4,3	4,27

(g/24 h)	Умерена	20	3,16	3,39
	Изразена	13	3,43	2,34

Таблица 19: САН, ДАН и протеинурия при различните нива на гломерулната склероза, група без хиперурикемия

Показател	Гломерулна склероза	n		SD
САН (mmHg)	Няма	28	139,46	28,56
	Умерена	11	130,45	29,36
	Изразена	9	158,89	27,13
ДАН (mmHg)	Няма	28	86,25	15,31
	Умерена	11	79,55	11,93
	Изразена	9	95,56	13,33
Протеинурия (g/24 h)	Няма	28	1,66	1,17
	Умерена	11	4,89	5,20
	Изразена	9	4,85	5,47

При сравнителни анализи на САН, ДАН и протеинурия при болни с повишени и нормални нива на пикочната киселина не се наблюдаваха сигнификантна разлика между степента на гломерулната склероза.

Хиперурикемия, тубулна дистрофия и тубулна атрофия

За да отчетем до каква степен ХУ е свързана с промени в тубулите съпоставихме данните на групата с и без ХУ, съчетани с анализ на стойностите на САН, ДАН и протеинурия и степента на морфологичните изменения в тубулите. (Табл. 20 и табл. 21)

Таблица 20: САН, ДАН и протеинурия при различните степени на тубулната дистрофия, група с хиперурикемия

Показател	Тубулна дистрофия	n		SD
САН (mmHg)	Няма	45	145,64	21,28
	Умерена	17	141,18	17,64
ДАН (mmHg)	Няма	45	86,78	12,89
	Умерена	17	87,35	9,70
Протеинурия (g/24 h)	Няма	45	3,7	3,24
	Умерена	17	3,88	4,65

Таблица 21: САН, ДАН и протеинурия при различните степени на тубулната дистрофия, група без хиперурикемия

Показател	Тубулна дистрофия	n		SD
САН (mmHg)	Няма	32	139,84	27,13
	Умерена	14	141,79	36,14
	Изразена	2	155,00	21,21
ДАН (mmHg)	Няма	32	85,16	13,29
	Умерена	14	87,5	18,27
	Изразена	2	100,00	14,14
Протеинурия (g/24 h)	Няма	32	2,97	3,32
	Умерена	14	3,29	4,96
	Изразена	2	1,50	0,28

Не отчетохме съществени статистически значими разлики по отношение на връзката на САН, ДАН, протеинурията и степента на тубулна дистрофия при двете групи болни.

Анализ на същите показатели при двете групи направихме и по отношение на тубулната атрофия. (табл. 22 и табл. 23).

Отчетохме, че болните с ХУ и изразена тубулна атрофия са с по-високо САН в сравнение с контролната група съотв 143,75+/-18,47 и117,50+/-35,94mmHg.

Таблица 22: САН, ДАН и протеинурия при различните степени на тубулната атрофия, група с хиперурикемия

Показател	Тубулна атрофия	n		SD
САН (mmHg)	Няма	27	147,56	20,49
	Умерена	27	141,48	20,88
	Изразена	8	143,75	18,47
ДАН (mmHg)	Няма	27	87,78	12,27
	Умерена	27	86,3	12,53
	Изразена	8	86,25	10,61
Протеинурия (g/24 h)	Няма	27	5,06	4,58
	Умерена	27	2,84	2,43
	Изразена	8	2,44	2,04

Таблица 23: САН, ДАН и протеинурия при различните степени на тубулната атрофия, група без хиперурикемия

Показател	Тубулна атрофия	n		SD
САН (mmHg)	Няма	30	140,67	26,93
	Умерена	14	148,57	31,34
	Изразена	4	117,50	35,94
ДАН (mmHg)	Няма	30	86,83	14,53

	Умерена	14	88,93	14,70
	Изразена	4	75,00	17,32
Протеинурия (g/24 h)	Няма	30	2,32	2,98
	Умерена	14	4,09	4,79
	Изразена	4	4,23	5,01

Групите с размер под 8 не участват в анализа поради липса на статистическа достатъчност

Промяна в извънгломерулните съдове при хиперурикемия

Съпоставихме със сравнителен анализ данните при болни с и без ХУ по отношение на степента на промяна в извънгломерулните съдове и стойностите на САН, ДАН и протеинурия (табл. 24 и табл. 25).

Таблица 24: САН, ДАН и протеинурия при различните степени на промяна на съдовете при болни с хиперурикемия

Показател	Промени на съдовете	n		SD
САН (mmHg)	Няма	24	149,58	17,32
	Умерени	31	140,45	21,72
	Значителни	7	144,29	22,25
ДАН (mmHg)	Няма	24	90,42	11,70
	Умерени	31	85,48	11,57
	Значителни	7	81,43	13,45
Протеинурия (g/24 h)	Няма	24	5,03	4,61
	Умерени	31	3,06	2,76
	Значителни	7	2,44	2,12

Таблица 25: САН, ДАН и протеинурия при различните степени на промени на съдовете, група без хиперурикемия

Показател	Промени на съдовете	n		SD
САН (mmHg)	Няма	20	139,5	27,24
	Умерени	21	145	32,09
	Значителни	7	133,57	29,54
ДАН (mmHg)	Няма	20	86,5	11,25
	Умерени	21	87,62	17,29
	Значителни	7	82,86	17,99
Протеинурия (g/24 h)	Няма	20	3,45	5,37
	Умерени	21	2,93	2,22
	Значителни	7	1,90	1,12

Сравнителният анализ установи, че при болните с ХУ изразените промени в извънгломерулните съдове се наблюдават при по-високо САН в сравнение с контролната група -съотв.144,29+/-22,25mmHg и 133,57+/-29,54mmHg. Пациентите с повишени нива на пикочната киселина и изразени промени в съдовете бяха със значимо по-висока протеинурия в сравенние с контролната група, като при умерени съдови промени те бяха съотв 3,06+/-2,76 g/24 h и 2,93+/-2,22 g/24 h , а за значителни изменения съотв 2,44+/-2,12 g/24 h и 1,90+/-1,12 g/24 h.

Имунни отлагания при хиперурикемия

От направения сравнителен анализ между двете групи по промяна в уринния седимент, степен на хиперурикемията и имунните отлагания от имунофлуоресцентното изследване на материала от пункционната бъбречна биопсия се установи, че липсва статистически достоверна разлика по отношение на уринния седимент (табл.26). Степените на увеличение на ПК отчете, че най-голяма част от болните (87,1%) бяха с умерено повишени стойности на пикочната киселина.

Видът и интензивността на имунните отлагания в изследвания материал между двете групи нямаше статистически достоверна разлика. Най-често бяха наблюдавани умерени отлагания на Иг А, умерено до значително на Иг Г, умерено на С3 и умерено на Иг М.

Таблица 26: Сравнителен анализ на групите без и с хиперурикемия по уринен седимент, степен на хиперурикемията и имунни отлагания от имунофлуоресцентното изследване

Показател	**Без хиперурикемия (n=48)**		**С хиперурикемия (n=62)**		
	n	%	n	%	
Уринен седимент					0,862
Няма	21	43,8	30	48,4	
Еритроцитурия	21	43,8	24	38,7	
Левкоцитурия	6	12,5	8	12,9	
Степен на хиперурикемията					
Без	**48**	**100,0**	0	0,0	**<0,001**
Завишена	0	0,0	54	**87,1**	**<0,001**
Силно завишена	0	0,0	8	**12,9**	**<0,001**
Отлагане на имуноглобулин А					

Няма	31	64,6	42	67,7	
Умерено	9	18,8	11	17,7	
Значително	8	16,7	9	14,5	
Отлагане на имуноглобулин G					
Няма	37	77,1	39	62,9	
Умерено	7	14,6	11	17,7	
Значително	4	8,3	12	19,4	
Отлагане на С3					0,821
Няма	24	50,0	32	51,6	
Умерено	20	41,7	23	37,1	
Значително	4	8,3	7	11,3	
Отлагане на имуноглобулин М					
Няма	37	77,1	43	69,4	
Умерено	8	16,7	12	19,4	
Значително	3	6,3	7	11,3	

Влияние на някои допълнителни фактори върху степента и вида на хистологичните промени от бъбречна биопсия

Анализирахме данните и от допълнителни фактори, които самостоятелно могат да имат значение за прогресията на ХБЗ. Това бяха пол, възраст и давност на заболяването.

За да отчетем дали полът при болни с ХУ има значение за степента на морфологичните промени се анализира връзката между тези показатели при мъже и при жени (табл. 27). Не се установи значима полово обусловена разлика с интензивността на морофологичните промени.

Таблица 27: Анализ на връзката между половата принадлежност и морфологичните изменения в групата с хиперурекемия

Показател	**Мъже**		**Жени**		
	n	%	n	%	
Интерстициална фиброза					0,974
Няма	19	54,3	14	51,9	
Умерена	9	25,7	7	25,9	
Изразена	7	20,0	6	22,2	
Интерстициална инфилтрация					0,893
Няма	11	31,4	9	33,3	
Умерена	13	37,1	11	40,7	
Изразена	11	31,4	7	25,9	
Мезангиална пролиферация					0,747
Няма	10	28,6	9	33,3	
Умерена	10	28,6	9	33,3	
Изразена	15	42,9	9	33,3	
Матрикс					
Неувеличена	13	37,1	10	37,0	n.s.
Умерено увеличена	20	57,1	13	48,1	n.s.
Значително увеличена	2	5,7	4	14,8	n
Гломерулна склероза					
Няма	14	40,0	15	55,6	
Умерена	12	34,3	8	29,6	

Изразена	9	25,7	4	14,8	
Тубулна дистрофия					
Няма	25	71,4	20	74,1	
Умерена	10	28,6	7	25,9	
Тубулна атрофия					
Няма	14	40,0	13	48,1	n.s.
Умерена	16	45,7	11	40,7	n.s.
Изразена	5	14,3	3	11,1	n.s.
Промени на съдовете					
Няма	15	42,9	9	33,3	n.s.
Умерени	16	45,7	15	55,6	n.s.
Значителни	4	11,4	3	11,1	n.s.

Направихме отпит да установим дали съществува връзка при болни с ХУ между възрастта и морфологичните изменения (табл. 28). Отчете се, че пациентите с умерено изразена гломерулосклероза и ХУ са с по-висока средна възраст.

Таблица 28: Анализ на връзката между възрастта и морфологичните изменения в групата с хиперурекимия

Показател	**Категории**	**n**		**SD**
Интерстициална фиброза	Няма	33	47,42[a]	11,90
	Умерена	16	44,25[a]	16,14
	Изразена	13	51,00[a]	15,74
Интерстициална инфилтрация	Няма	20	44,90[a]	14,04
	Умерена	24	51,38[a]	12,95

	Изразена	18	44,72[a]	14,36
Мезангиална пролиферация	Няма	19	53,53[a]	12,70
	Умерена	19	47,11[ac]	13,38
	Изразена	24	42,67[bc]	13,77
Матрикс	Неувеличена	23	**52,26[a]**	14,60
	Умерено увеличена	33	44,45[b]	12,40
	Значително увеличена	6	44,50	15,81
Гломерулна склероза	Няма	29	43,41[a]	15,05
	Умерена	20	52,60[bc]	13,41
	Изразена	13	48,08[ac]	9,00
Тубулна дистрофия	Няма	45	47,73[a]	13,79
	Умерена	17	46,35[a]	14,46
Тубулна атрофия	Няма	27	45,93[a]	13,15
	Умерена	27	48,30[a]	14,58
	Изразена	8	49,00[a]	15,19
Промени на съдовете	Няма	24	48,38[a]	15,06
	Умерени	31	46,19[a]	13,35
	Значителни	7	49,00	13,47

* еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p<0,05$)

** - групите с размер под 8 не участват в анализа поради липса на статистическа достатъчност

При съпоставяне на давността на бъбречното заболяването и степента на морфологичните изменения в групата с хиперурикемия се отчете, че само умерената тубулна атрофия се наблюдава при значимо по-голяма давност на бъбречното заболяване (табл. 29).

Таблица 29: Анализ на връзката между давността на заболяването и морфологичните изменения в групата с хиперурикемия

Показател	**Категории**	**n**		**SD**
Интерстициална фиброза	Няма	33	29,67[a]	69,57
	Умерена	16	19,75[a]	31,18
	Изразена	13	16,85[a]	32,73
Интерстициална инфилтрация	Няма	20	46,50[a]	85,97
	Умерена	24	13,38[a]	26,46
	Изразена	18	14,61[a]	28,06
Мезангиална пролиферация	Няма	19	17,89[a]	32,70
	Умерена	19	6,32[a]	8,92
	Изразена	24	43,92[a]	80,08
Матрикс	Неувеличена	23	26,17[a]	55,35
	Умерено увеличена	33	23,61[a]	57,36
	Значително увеличена	6	22,17	47,99
Гломерулна склероза	Няма	29	29,72[a]	64,33
	Умерена	20	18,60[a]	28,16
	Изразена	13	21,54[a]	65,69
Тубулна дистрофия	Няма	45	19,69[a]	51,52
	Умерена	17	36,94[a]	63,19
Тубулна атрофия	Няма	27	9,44[a]	18,97
	Умерена	27	45,15[bc]	77,01
	Изразена	8	5,00[ac]	4,04
Промени на съдовете	Няма	24	20,54[a]	30,90
	Умерени	31	32,23[a]	72,32
	Значителни	7	3,14	2,34

* еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p<0,05$)

Отчетохме, че средните стойности на ПК при болни с изразена интерстициални фиброза са по-високи в сравнение с пациентите с ХУ, но без интерстициална фиброза, съотв. 493,08+/-95,18 µmol/l и 464,52+/-83,87µmol/l. Подобна находка се отчете и при пациентите с обилни интерстициални инфилтрати, при които ПК беше 473,39+/-77,34 µmol/l в сравнение с болните без инфилтрати, където стойностите й бяха 454,3+/-83,50µmol/l. Нивата на пикочната киселина при болни с изразена мезангио-клетъчна пролиферация и тубулна дистрофия също бяха по-високи, в сравенние с пациентите без тези морфологични изменения, но без тази разлика да е статистически достоверна (табл. 30).

Таблица 30: Стойности на пикочната киселина според степента на морфологичните изменения при хиперурикемия

Показател	**Категории**	**n**		**SD**
Интерстициална фиброза	Няма	33	464,52	83,87
	Умерена	16	479	77,79
	Изразена	13	493,08	95,18
Интерстициална инфилтрация	Няма	20	454,3	83,50
	Умерена	24	491,5	89,30
	Изразена	18	473,39	77,34
Мезангиална пролиферация	Няма	19	466,21	91,38
	Умерена	19	472,74	76,54
	Изразена	24	481,79	87,05
Увеличен матрикс	Неувеличена	23	459,74	81,89
	Умерено увеличена	33	487,03	83,04
	Значително увеличена	6	459,50	102,91
Гломерулна склероза	Няма	29	475,9	83,93
	Умерена	20	474,65	92,50
	Изразена	13	469,92	77,75
Тубулна	Няма	45	464,87	79,38

дистрофия	Умерена	17	499,06	93,87
Тубулна атрофия	Няма	27	487,26	67,00
	Умерена	27	473	100,24
	Изразена	8	434,5	73,18
Промени на съдовете	Няма	24	472,75	89,57
	Умерени	31	478	80,71
	Значителни	7	462,71	92,47

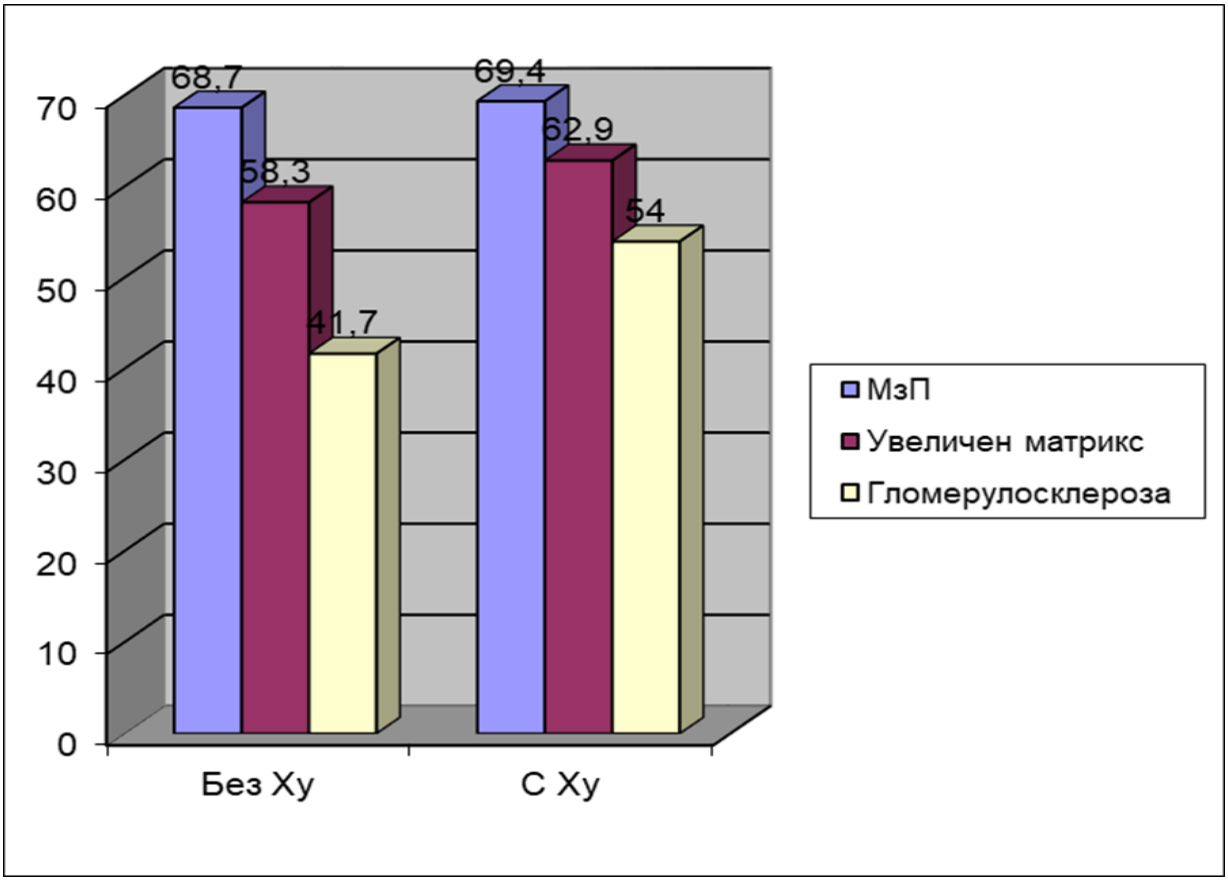
** - групите с размер под 8 не участват в анализа поради липса на статистическа достатъчност

Съпоставихме морфологичните промени при двете групи, като резултатите са представени на табл. 31. Въпреки, че относителният дял на болните с ХУ и с интерстициални инфилтрати, с мезангиално- клетъчна пролиферация, с увеличение на мезангиалния матрикс, с гломерулосклероза, с тубулна атрофия и промени в извънгломерулните бъбречни съдове беше по-голям, в сравнение с контролната група не отчетохме статистически достоверна разлика (табл. 31). Болните с ХУ най-често с мезенгиална пролиферация както и тези без ХУ. Няма съществена разлика по отношение на увеличение на матриксната субстанция в двете групи. Гломерулосклерозата е по-изразена при пациентите с ХУ (фиг. 14).

Таблица 31: Сравнителен анализ на групите с и без хиперурикемия поморфологичните изменения

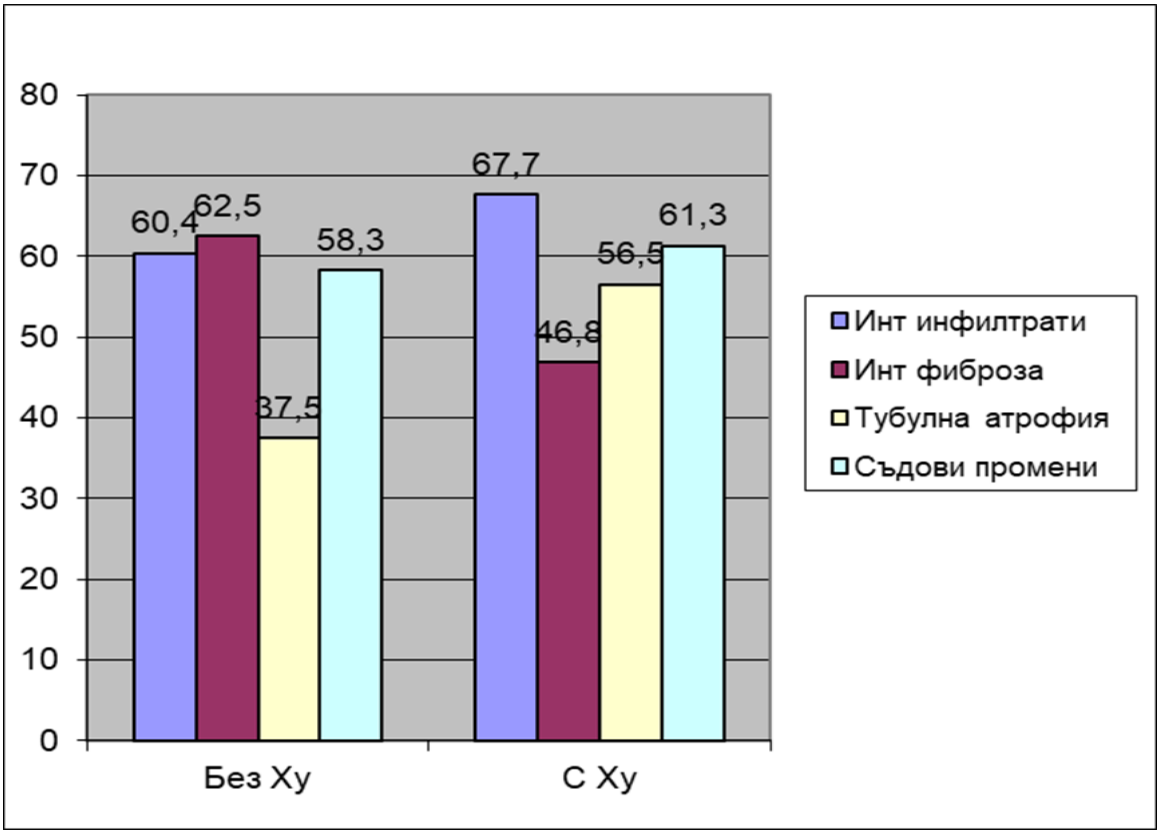
Показател	**Контроли**		**Болни с Ху**		**P**
	N 48	%	N 68	%	
Интерстициална фиброза					
Няма	19	39,6	33	53,2	
Има	29	60,4	29	46,8	

Интерстициална инфилтрация				
Няма	18	37,5	20	32,3
Има	30	62,5	40	67,7
Мезангиална пролиферация				
Няма	15	31,3	19	30,6
Има	33	68,7	43	69,4
Матрикс				
Неувеличен	20	41,7	23	37,1
Увеличен	28	58,3	45	62,9
Гломерулна склероза				
Няма	28	58,3	29	46,8
Има	20	41,7	33	53,2
Тубулна дистрофия				
Няма	32	66,7	45	72,6
Има	16	33,3	17	27,4
Тубулна атрофия				
Няма	30	62,5	27	43,5
Има	18	37,5	35	56,5
Промени на съдовете				
Няма	20	41,7	24	38,7
Има	28	58,3	38	61,3



фиг. 14 Сравнителен анализ на групите с и без хиперурикемия по морфологичните изменения- мезангиална пролиферация, матриксна субстанция и гломерулосклероза

При болните с ХУ има по-изразена тубулна атрофия и интерстициална фиброза. При тях се намират по-често интерстициални инфилтрати (фиг.15)



фиг. 15 Сравнителен анализ на групите с и без хиперурикемия по морфологичните изменения- интерстициални инфилтрати, интерстициална фиброза, тубулна атрофия и съдови промени.

ОБСЪЖДАНЕ

При анализ на литературните данни отчетохме малък брой публикации, свързани с хистоморфологичните промени от бъбречна биопсия при пациенти с хиперурикемията и с имунни и автоимунни заболявания. Хиперурикемията може да се приеме като неимунен фактор за прогресията на ХБЗ при тази патология. При болни с IgA-нефропатия повишените нива на ПК се явяват независим рисков фактор за развитие на ХБЗ [210].

Няколко публикации, свързана с клиникопатологични промени при болни с хиперурикемия анализират резултатите при пациенти с IgA нефропатия. В едно от тях авторите проследяват резултатите при 171 болни, като ги разделят на нормотензивни и нормоурични, нормотензивни и хиперурикемични и хипертензивни и хиперурикемични. Те установяват че болните с тази нефропатия, които са с повишена пикочна киселина са с по-тежки клинико-патологични промени, като хипертонията допълнително ги засилва [179].

Данните от нашето изследване отчитат, че при **с**ъпоставянето САН, ДАН и протеинурия, при болни с ХУ и с изразена мезангиално-клетъчна пролиферация протеинурията е значително по-висока в сравнение с контролите, съответно 4,31+/-4,6 и 2,64+/-2,28 g/24 h. Болните с ХУ и с умерено увеличен мезангиален матрикс бяха също със значително по-висока протеинурия спрямо контролната група със същата степен на промяна в извънклетъчния матрикс съответно 4,45+/-4,48 g/24 h и 2,57+/-2,81 g/24 h. Болните с ХУ и с умерена и със значителна фиброза бяха с по-висока протеинурия от тези без ХУ. Може да предположим, че съчетанието на високостепенна протеинурия с хиперурикемия е свързано с развитието на умерена и значима интерстициална фиброза. По отношение на интерстициалните инфилтрати се наблюдаваше, че както стойностите на САН и ДАН, така и протеинурията е по-висока при болни с ХУ. Изразена тубулна атрофия при хиперурикемия е съчетана с по-високо САН в сравнение с контролната група съотв 143,75+/-18,47 и117,50+/-35,94mmHg. Както при умерените, така и при значителните промени в извънгломерулните съдове при пациенти с ХУ, протеинурията беше по-висока. Анализът на данните ни дава възможност да предположим допълнителния неблагоприятен ефект на комбинацията от протеинурия и ХУ върху част от морфологичните изменения в бъбречната тъкан. Не

отчетохме значими връзка между половете, възрастта и давността на заболяването с вида и степента на хистологичните промени при хиперурикемия. При съпоставяне на активността на морфологичната находка между болните с повишена пикочна киселина и контролната група не се отчетоха значими разлики.

В проучването си Verzola D и сътр. в експериментални условия се опитват да преценят значението на ПК върху тубуло-интерстициалните промени в бъбрека. Те отчитат, че вероятно ПК засилва апоптозата на проксималните тубулни клетки с участието на NADPH оксидаза и URAT 1 транспорт. Авторите свързват тубулоинтерстициалните промени при ХУ с апоптозата [274].

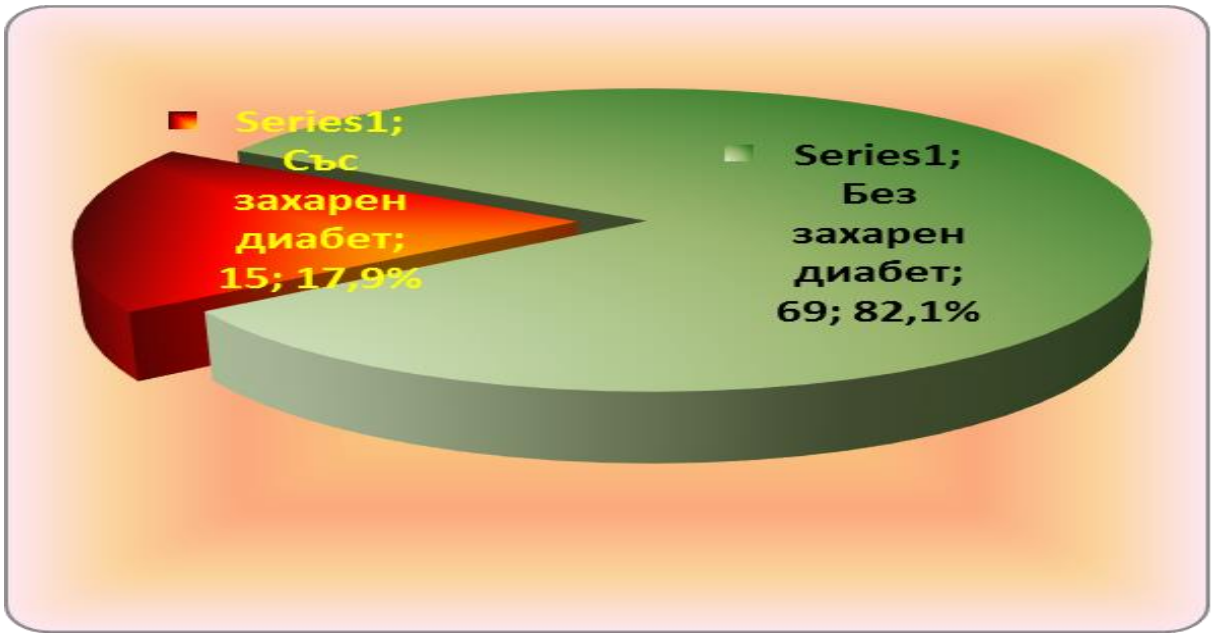
Данните от нашето проучване не отчитат съществена разлика в относителния дял на тубуло-интерстициалните промени при болни с и без ХУ. Но когато ХУ е съчетана с хипертония и с протеинурия степента на увреждане на тубули и интерстициум е значително по-честа.

ГЛАВА 3. ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ПАЦИЕНТИ С ХИПЕРУРИКЕМИЯ ЗА ПЕРИОД ОТ 2 ГОДИНИ

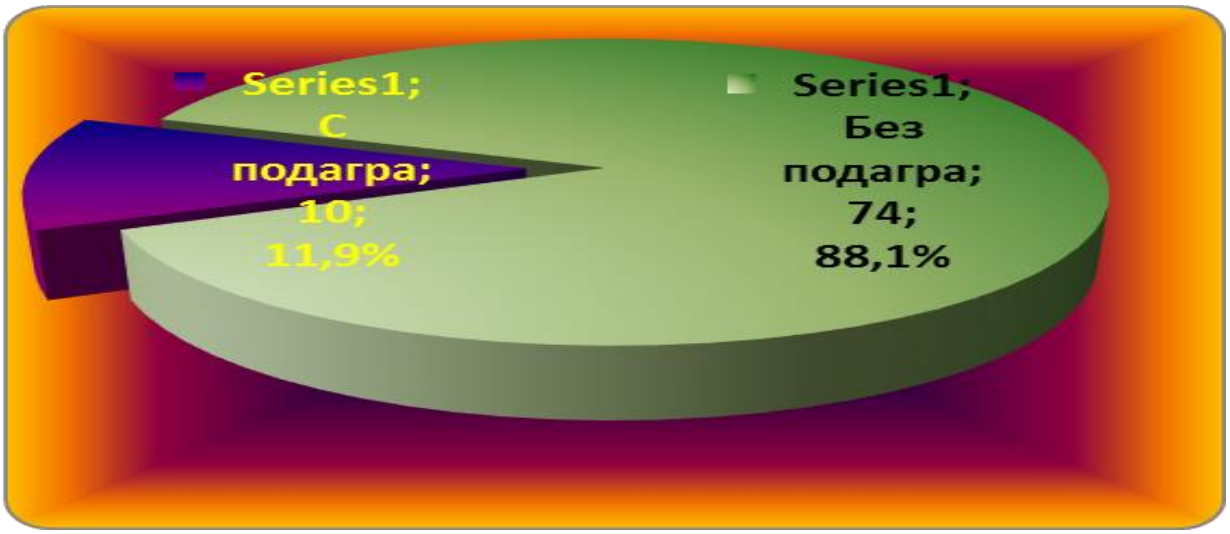
РЕЗУЛТАТИ

Във връзка с една от задачите, а именно отчитане в динамика ефекта на ПК върху прогресията на ХБЗ проследихме за двугодишен период някои клинико-лабораторни показатели при 84 пациента с хиперурикемия.

Известна е връзката на захарният диабет и ИТМ с ХУ, затова анализирахме и тези клинични данни. Установихче, че от всички 84 болни, 15 (17,9%) бяха и със захарен диабет, а с подагрозна артропатия - 10 (11,9%). (Фиг. 16 и фиг. 17).

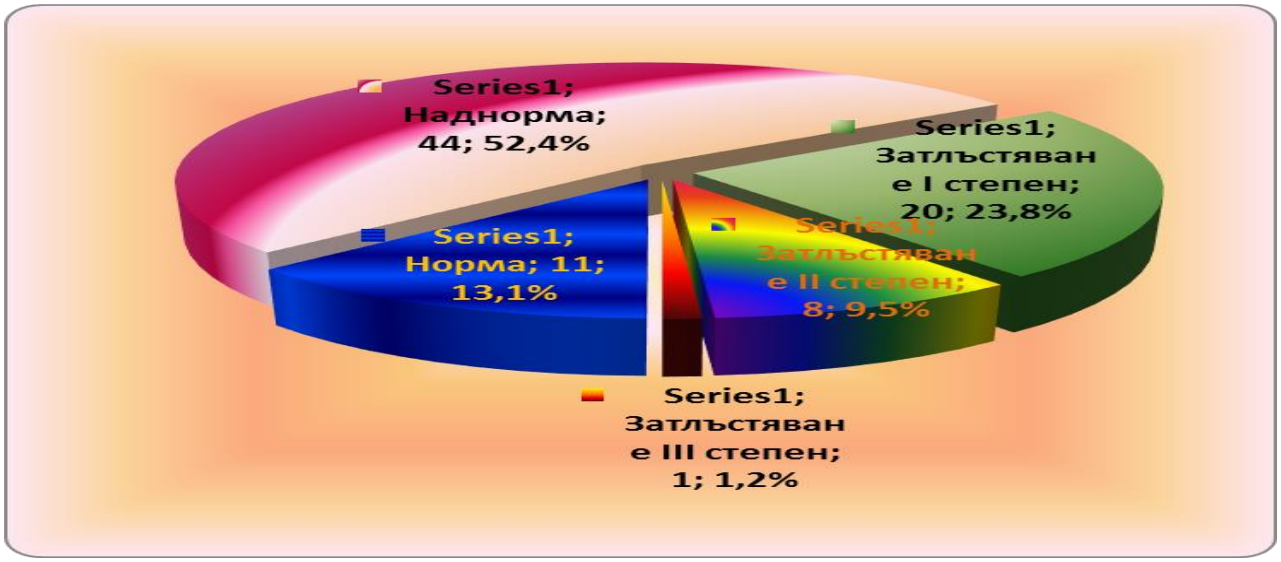


Фигура 16: Честотно разпределение на изследвания контингент по показателя захарен диабет



Фигура 17: Честотно разпределение на изследвания контингент по показателя подагра

Отчетен беше и ИТМ, който беше нормален само при 11 болни. Най-голям беше относителният дял (52,4%) на пациентите с наднормено тегло, следвани от тези със затлъстяване I степен (23,8%) (Фиг. 18).



Фигура 18: Честотно разпределение на изследвания контингент по показателя ИТМ

Честотното разпределение на изследвания контингент по диагноза отчита, че най-голям е относителният дял (26,2%) на пациентите с хроничен интерстициален нефрит (ХИН), следвани от тези с мезангиопролиферативен гломерулонефрит (19%) при ИНС и ИгА нефропатия (Табл. 32).

Таблица 32: Честотно разпределение на изследвания контингент по диагноза

Диагноза	Брой	%	Sp
ХИН хроничен интерстициален нефрит	22	26,2	4,8
Мезангиопролиферативен гломерулонефрит	16	19,0	4,3
ИгА нефропатия	11	13,1	3,7
Мембранозна нефропатия	8	9,5	3,2
Полулунен при васкулит	6	7,1	2,8
Лупусна нефропатия	6	7,1	2,8
Минимални изменения при ИНС	4	4,8	2,3
Огнищна сегментна гломерулна склероза	4	4,8	2,3
Мезангиокапилярен гломерулонефрит	4	4,8	2,3
Хипертоничен бъбрек	1	1,2	1,2
Диабетна нефропатия	1	1,2	1,2
Амилоидоза	1	1,2	1,2
Общо	84	100,0	

Честотно разпределение на пациентите за двугодишния период на проследяване по прогресия на ХБЗ от 1 до 5 стадий по KDIGO установява, че с в началото с най-голям относителен дял (между 27 и 30%) са били пациентите с леко понижена ГФ, следвани от тези със значително намалена (22,6%) в началото. Отчита се и известно нарастване на пациентите с нормална ГФ в края на периода. Подобна тенденция се наблюдава и при категория „Умерено до значително понижена“, докато при „Леко до умерено понижена“ и „Значително намалена“ трендът е отрицателен. (Табл. 33).

Таблица 33: Честотно разпределение на изследвания контингент по динамика хронично бъбречно заболяване от 1 до 5 стадий по KDIGO

Стадий на гломерулна филтрация	**Начало**			**След 1 година**			**След 2 години**		
	n	**%**	**Sp**	**n**	**%**	**Sp**	**n**	**%**	**Sp**
Нормална	9	10,7	3,4	7	8,3	3,0	12	14,3	3,8
Леко понижена	23	27,4	4,9	25	29,8	5,0	23	27,4	4,9
Леко до умерено понижена	12	14,3	3,8	11	13,1	3,7	8	9,5	3,2
Умерено до значително понижена	17	20,2	4,4	19	22,6	4,6	19	22,6	4,6
Значително намалена	19	22,6	4,6	16	19,0	4,3	14	16,7	4,1
Бъбречна недостатъчност	4	4,8	2,3	6	7,1	2,8	8	9,5	3,2
Общо	84	100,0		84	100,0		84	100,0	

Направен беше и анализ на честотно разпределение на изследвания контингент по динамика на степените на протеинурията е отразено в табл. 34. Отчетохме, че в края на периода нараства относителният дял на пациентите без протеинурия и с лекостепенна, докато намаляват болните с умерена и масивна протеинурия.

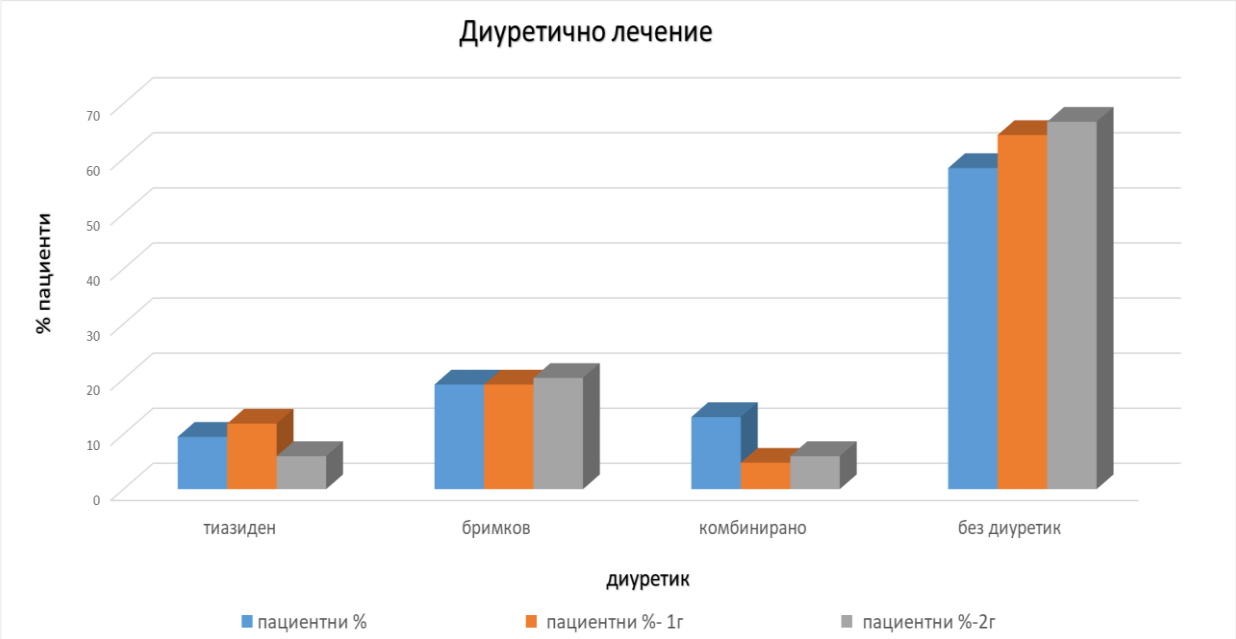
Таблица 34: Честотно разпределение на изследвания контингент по динамика на степените на протеинурията

Степен на протеинурията	Начало			След 1 година			След 2 години		
	n	%	Sp	n	%	Sp	n	%	Sp
Няма	5	6,0	2,6	11	13,1	3,7	8	9,5	3,2
Лека	16	19,0	4,3	20	23,8	4,6	29	34,5	5,2
Умерена	49	58,3	5,4	46	54,8	5,4	43	51,2	5,5
Значителна	14	16,7	4,1	7	8,3	3,0	4	4,8	2,3
Общо	84	100,0		84	100,0		84	100,0	

Тъй като прилагането на диуретична терапия е свързано с ХУ направихме анализ на проследените болни и вида на прилагания диуретик. Според данните (от табл. 35 и фиг. 19), установихме, че с най-голям относителен дял (19-20%) са пациентите лекувани с бримков диуретик. В края на периода е нараснал броят на пациентите без диуретик.

Таблица 35: Честотно разпределение на изследвания контингент по динамика на диуретичното лечение

Диуретично лечение	Начало			След 1 година			След 2 години		
	n	%	Sp	n	%	Sp	n	%	Sp
Без	49	58,3	5,4	54	64,3	5,2	56	66,7	5,1
Тиазиден диуретик	8	9,5	3,2	10	11,9	3,5	5	6,0	2,6
Бримков диуретик	16	19,0	4,3	16	19,0	4,3	17	20,2	4,4
Комбинирано диуретично лечение	11	13,1	3,7	4	4,8	2,3	5	6,0	2,6
Общо	84	100,0		84	100,0		84	100,0	



Фигура 19: Честотно разпределение на изследвания контингент с диуретично лечение

Направен беше анализ и провеждането на урикоинхибиращото лечение при проследения континген. Според честотно разпределение се установява, че основната част от болните са приемали по медикамента в дневна доза от 100 мг/дн, следвани от тези с 200 мг/дн, а най-малко са били пациентите с доза 300 мг/дн. Докато в началото на наблюдението 14,3% са били без урикоинхибираща терапия, още през първата година не е имало пациенти без такова лечение. Освен това се оптимизира дозата като броят на тези с 200 мг/дн се увеличава след 2-та година. (Табл. 36).

Таблица 36: Честотно разпределение на изследвания контингент по динамика на урикоинхибитор

Урикоинхибитор	**Начало**			**След 1 година**			**След 2 години**		
	n	**%**	**Sp**	**n**	**%**	**Sp**	**n**	**%**	**Sp**
Без	12	14,3	3,8	0	0,0		0	0,0	
х 100мг/дн	57	67,9	5,1	69	82,1	4,2	51	60,7	5,3
х 200мг/дн	12	14,3	3,8	15	17,9	4,2	32	38,1	5,3
х 300мг/дн	3	3,6	2,0	0	0,0		1	1,2	1,2
Общо	84	100,0		84	100,0		84	100,0	

Тъй като е известно, че приемът на ацетилсалицилова киселина също оказва влияние на нивата на ПК беше направено честотно разпределение на изследвания контингент по динамика на лечението с Аспирин. Установено беше, че по-голямата част от болните са с такова лечение, като относителният им дял за 2 години нараства от 71,4 до 83,3 % (Табл. 37).

Таблица 37: Честотно разпределение на изследвания контингент по динамика на лечението с аспирин

Лечение с аспирин	Начало			След 1 година			След 2 години		
	n	%	Sp	n	%	Sp	n	%	Sp
Не	24	28,6	4,9	15	17,9	4,2	14	16,7	4,1
Да	60	71,4	4,9	69	82,1	4,2	70	83,3	4,1
Общо	84	100,0		84	100,0		84	100,0	

Може да обобщим, че при проследения от нас контингент пациенти с ХУ във връзка с повишените стойности на ПК е настъпила известна промяна в някои елементи на терапията. Тъй като голямата част от болните се нуждаят от диуретици, там където е било възможно е бил ограничен приемът им. Въпреки, че има връзка на приема на ацетилсалицилова киселина с ХУ, броят на болните приемаки този медикамент е нараснал. Активното и динамично наблюдение е дало възможност за адаптиране на индивидуалната терапия с промяна на дозата на урикоинхибиращите медикаменти.

От съществено значение е динамичното проследяване на пациентите с ХУ и адаптиране на съпътстващата терапия.

По отношение динамиката на останалите изследвани показатели: САН, ДАН, пикочна киселина, серумен креатинин, креатининов клирънс, протеинурия и общ холестерол се отчита, че средните стойности на САН и ДАН са в референтни граници, без динамика за периода на проследяване. При пикочната киселина, протеинурията и общия холестерол има низходяща тенденцията през годините, която е сигнификантна. Средният серумен креатинин изходно е повишен 160,81+/-71,47 μmol/l и леко нараства за 2 години до 181,40+/-181,40 μmol/l, без статистически достоверна разлика (табл. 38).

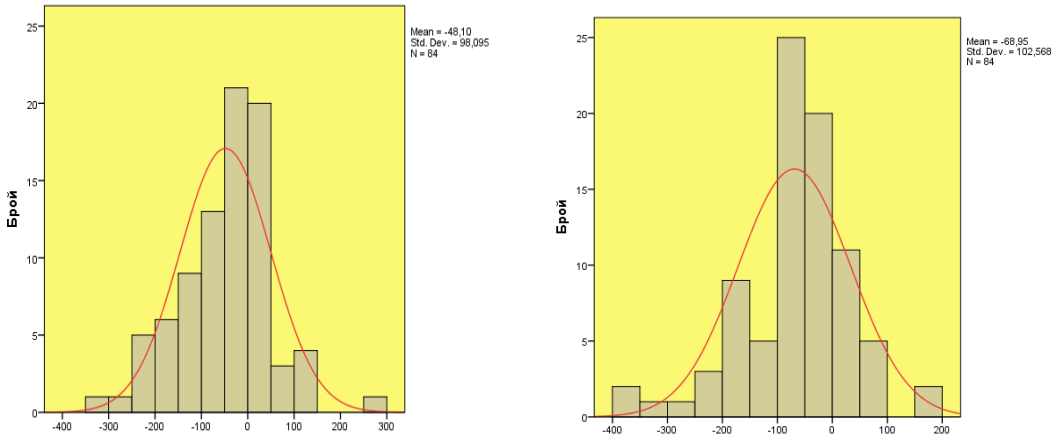
Таблица 38: Динамика на изследваните показатели

Показател	n	Начало		След една година		След две години	
		$\overline{X}$	SD	$\overline{X}$	SD	$\overline{X}$	SD
САН (mmHg)	84	134,64[a]	19,48	133,69[a]	18,74	133,57[a]	16,03
ДАН (mmHg)	84	84,17[a]	10,20	82,02[a]	10,73	82,14[a]	10,31
Пикочна киселина	84	**463,87[a]**	71,47	415,77[b]	76,50	394,92[c]	74,93
Креатинин μmol/l	84	160,81[a]	89,24	168,30[a]	104,34	181,40[a]	140,48
Креатининов клиръНс	84	51,58[a]	26,84	50,37[a]	27,10	52,68[a]	30,15
Протеинурия (g/24 h)	84	**1,96[a]**	2,45	1,27[b]	1,51	1,11[b]	1,26
Общ холестерол	84	**6,78[a]**	1,60	6,40[b]	1,65	5,94[c]	1,43

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p<0,05$)

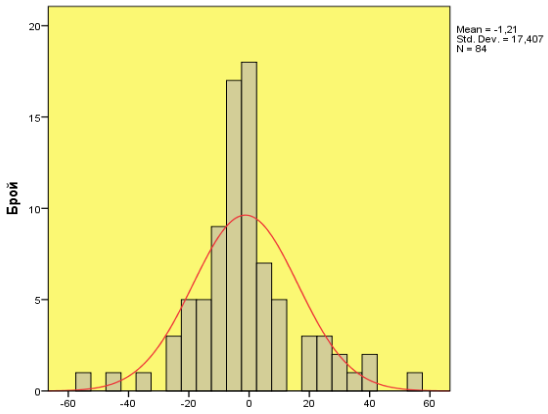
За да отчетем до каква степен нивото на ПК корелира със серумния креатинин и ГФ първоначално определяме промените като разлика между състоянието по изследвания признак през 1-вата и 2-рата година от проследяването спрямо началото. Единствено промяната на пикочната киселина след 1 година има нормално разпределение. Проверката за нормалност на разпределението е направена с цел да се установи кои от корелационните коефициенти да се използват- на Пирсън и на Спирмън. Проведеният корелационен анализ (табл. 39) и направените диаграми на разсейване (фиг. 20) установиха, че няма зависимост между промяната на ПК през 1-вата година от проследяването спрямо началото и съответните промени на креатининовия клиръНс и серумния креатинин, докато промяната на ПК на 2-рата година спрямо началото корелира слабо и правопропорционално с промяната на креатининовия клиръНс на 2-рата година и слабо и

обратнопропорционално с промяната на креатинина на 2-рата година (табл. 40 и табл. 41 и фиг. 21 и фиг 22).

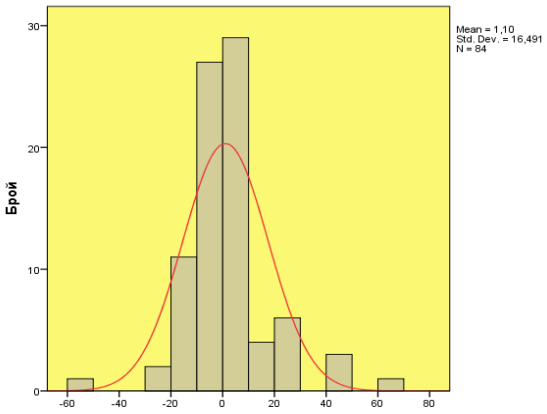


а **б**

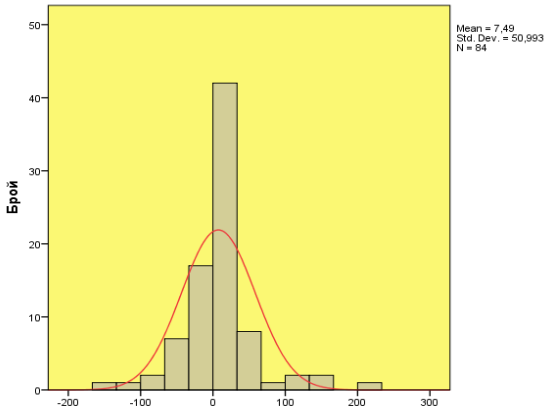
Фигура 20: Честотно разпределение на промените на ПК – а)-1 година, б)-2-ра година от проследяването спрямо началото;



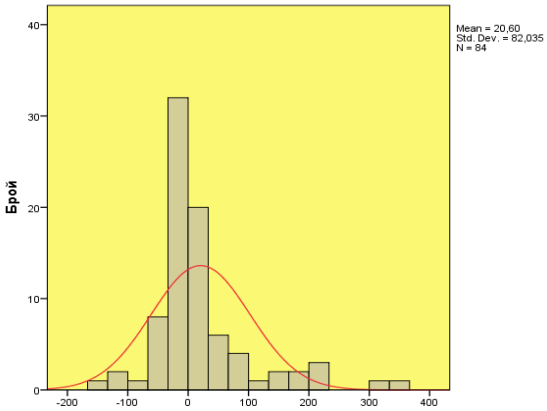
в



г



д

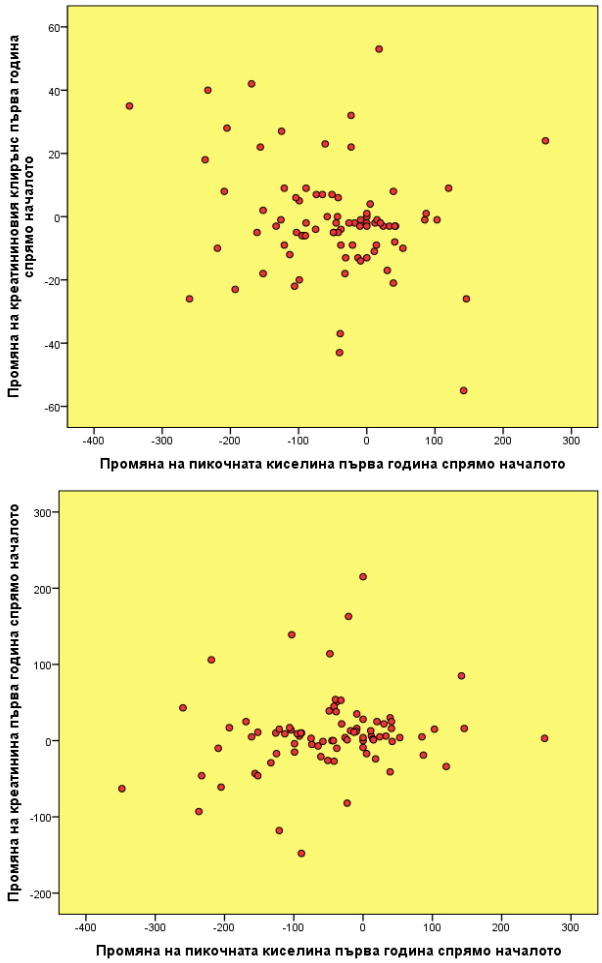


е

Фигура 21: Честотно разпределение на промените на ПК - в)-1 година от проследяването спрямо началото, г)-2-ра година от проследяването спрямо началото; серумен креатинин- д)-1 год. от проследяването спрямо началото, е)-2-ра год. от проследяването спрямо началото

Таблица 40: Корелационни коефициенти между промяната на пикочната киселина първа година от проследяването спрямо началото и съответните промени на креатининовия клирънс и креатинина (p≥0,05)

Показател	Промяна на креатининовия клирънс първа година от проследяването спрямо началото	Промяна на креатинина първа година от проследяването спрямо началото
Промяна на пикочната киселина първа година от проследяването спрямо началото	0,176	-0,140



Фигура 22: Диаграми на разсейване между промяната на пикочната киселина първа година от проследяването спрямо началото и съответните промени на креатининовия клирънс и креатинина

Таблица 42*:* Корелационни коефициенти между промяната на пикочната киселина втора година от проследяването спрямо началото и съответните промени на креатининовия клирънс и креатинина

Показател	**Промяна на креатининовия клирънс втора година от проследяването спрямо началото**	**Промяна на креатинина втора година от проследяването спрямо началото**
Промяна на пикочната киселина втора година от проследяването спрямо началото	0,251*	-0,234*

* - $p<0,05$

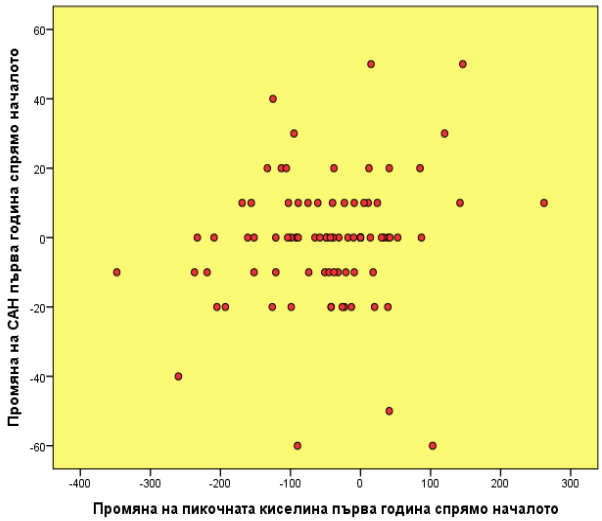
Може да обобщим, че нивата на ПК на 2-рата година спрямо изходните корелират с бъбречната функция. Това бихме могли да свържем с по-бавната проява на ефекта от намаляване на ХУ.

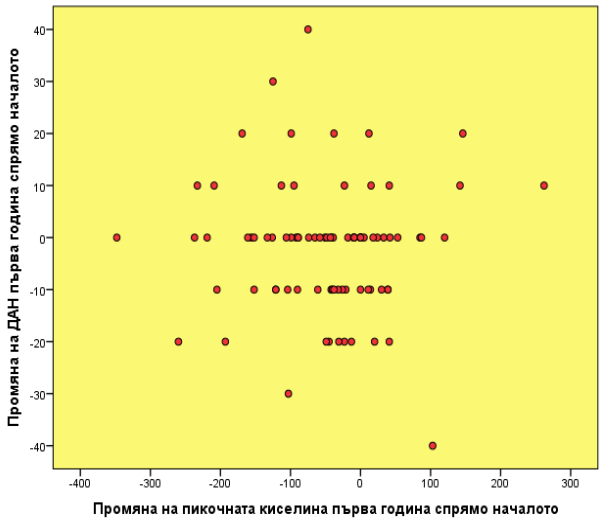
За да се определи връзката на динамиката в стойностите на ПК и динамиката на САН и ДАН проведохме корелационен анализ и с диаграми на разсейване (табл. 42 и 43 и фиг. 23 и 24).

Установихме, че няма зависимост между промяната на ПК през първата и втора година от проследяването спрямо началния период и съответните промени на САН и ДАН.

Таблица 42: Корелационни коефициенти между промяната на пикочната киселина първа година от проследяването спрямо началото и съответните промени на САН и ДАН ($p\geq0,05$)

Показател	**Промяна на САН първа година от проследяването спрямо началото**	**Промяна на ДАН първа година от проследяването спрямо началото**
Промяна на пикочната киселина първа година от проследяването спрямо началото	0,162	-0,020

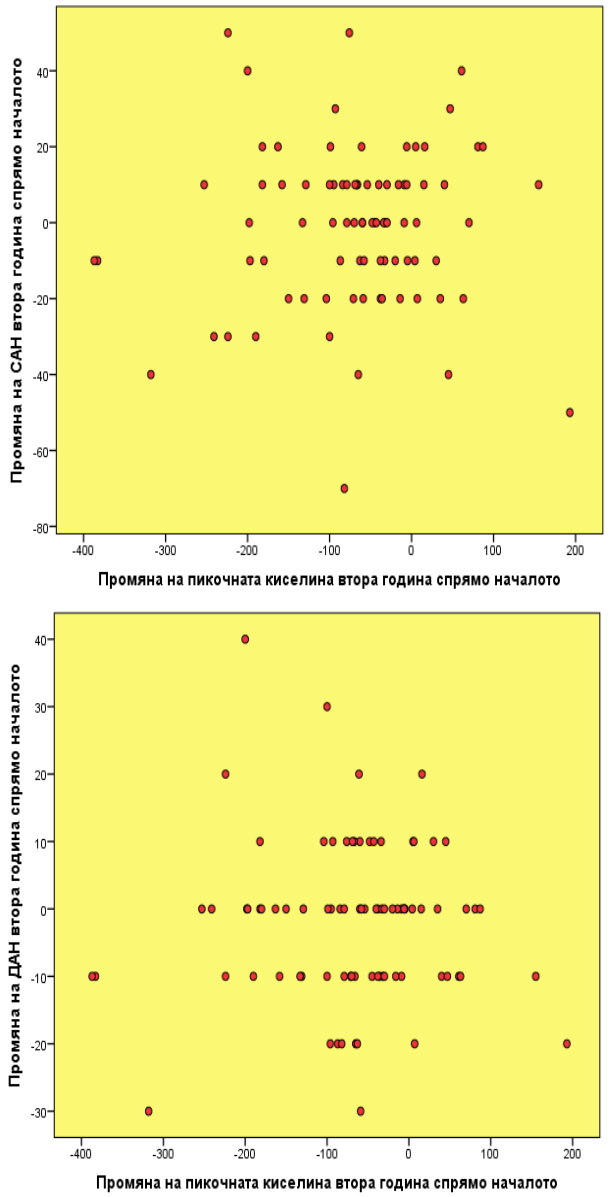




Фигура 23: Диаграма на разсейване между промяната на пикочната киселина първа година от проследяването спрямо началото и съответните промени на САН и ДАН

Таблица 43: Корелационни коефициенти между промяната на пикочната киселина втора година от проследяването спрямо началото и съответните промени на САН и ДАН (p≥0,05)

Показател	Промяна на САН втора година от проследяването спрямо началото	Промяна на ДАН втора година от проследяването спрямо началото
Промяна на пикочната киселина втора година от проследяването спрямо началото	0,053	-0,015



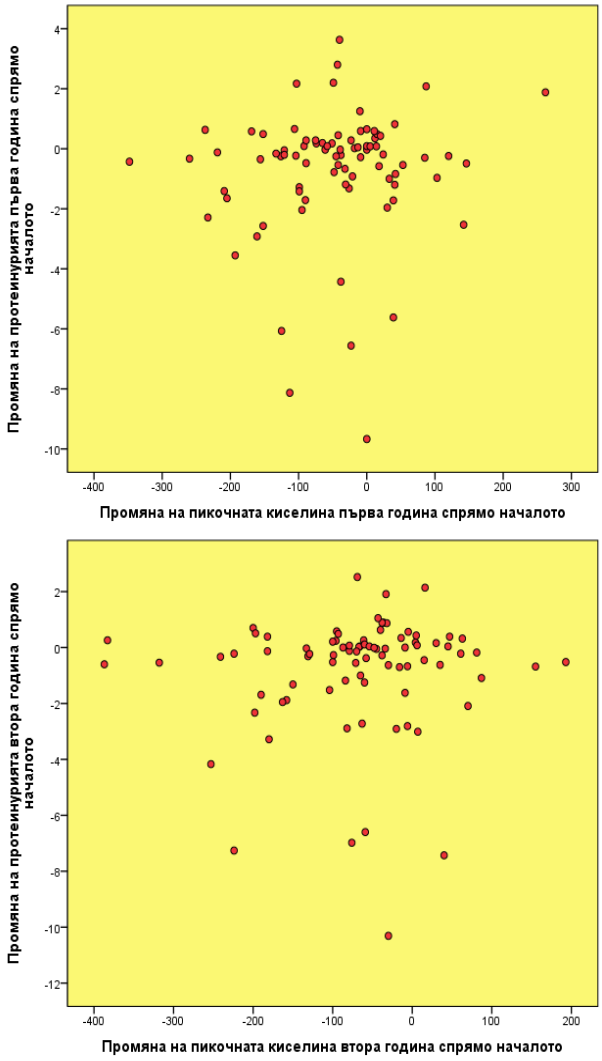
Фигура 24: Диаграма на разсейване между промяната на пикочната киселина втора година от проследяването спрямо началото и съответните промени на САН и ДАН

Липсата на такава корелация може да свържем с факта, че средните стойности на САН и ДАН при наблюдаваните пациенти бяха в референтни граници и липсваше значима динамика за периода на наблюдение. Може да предположим, че при оптимално корегирано САН и ДАН нивата на пикочна киселина нямат особено значение.

С провеждане на корелационен анализ се опитахме да отчетем връзка между динамиката на ПК и динамиката на протеинурията (табл. 44 и фиг. 25), но такава не се установи.

Таблица 44: Корелационни коефициенти между промяната на пикочната киселина първа и втора година от проследяването спрямо началото и съответните промени на протеинурията ($p \geq 0,05$)

Показател	**Промяна на протеинурията първа година от проследяването спрямо началото**	**Промяна на протеинурията втора година от проследяването спрямо началото**
Промяна на пикочната киселина първа година от проследяването спрямо началото	0,085	
Промяна на пикочната киселина втора година от проследяването спрямо началото		0,094



Фигура 25: Диаграма на разсейване между промяната на пикочната киселина първа и втора година от проследяването спрямо началото и съответните промени на протеинурията

Съпоставихме зависимостта на креатининовия клирънс от ИТМ, промяната на нивата на ПК и промяната на протеинурията за периода на наблюдение. Отново се отчете, че само динамиката в нивата на ПК на 2-рата година имат значение за бъбречната функция (табл. 45).

Таблица 45: Корелационни коефициенти между ИТМ, промяната на протеинурията и промяната на пикочната киселина върху промяната на креатининовия клирънс и промяната на креатинина след две години

Показатели	Промяна на протеинурията след две години	Промяна на пикочната киселина след две години	Промяна на креатининовия клирънс след две години	Промяна на креатинина след две години
ИТМ	-0,098	0,137	-0,035	0,046
Промяна на протеинурията след две години		0,094	-0,165	0,190
Промяна на пикочната киселина след две години			-0,234*	0,251*

* - p<0,05

Тези данни може да свържем с факта, че в проучването са включени пациенти с различни типове нефропатии, при които допълнително са прилагани както имуносупресивно лечение, така и ренопротективно с АСЕ инхибитори или ангиотензин рецепторни блокери, които допълнително оказват ефект върху степента на протеинурията. Въпреки, че с годините на наблюдение е отчетена значително намаление на белтъчната загуба не се установи пряка връзка между нея, стойностите на ПК и бъбречната функция.

Тъй като с предишни анализи установихме значимо намаляване на холестерола и ПК за срока на проследяване с корелационен анализ потърсихме връзка между динамиката на тези показатели върху бъбречната функция. Отчетено беше, че от двата изследвани показателя

само промяната на ПК през втората година има значение за промяната на креатининовия клирънс и серумния креатинин (табл. 46 и 47).

Таблица 46: Корелационни коефициенти между промяната на холестерола и на ПК върху промяната на креатининовия клирънс и на серумния креатинин след една година

Показатели	**Промяна на пикочната киселина след една година**	**Промяна на креатининовия клирънс след една година**	**Промяна на креатинина след една година**
Промяна на холестерола след една година	-0,052	0,001	-0,022
Промяна на пикочната киселина след една година		-0,140	0,176

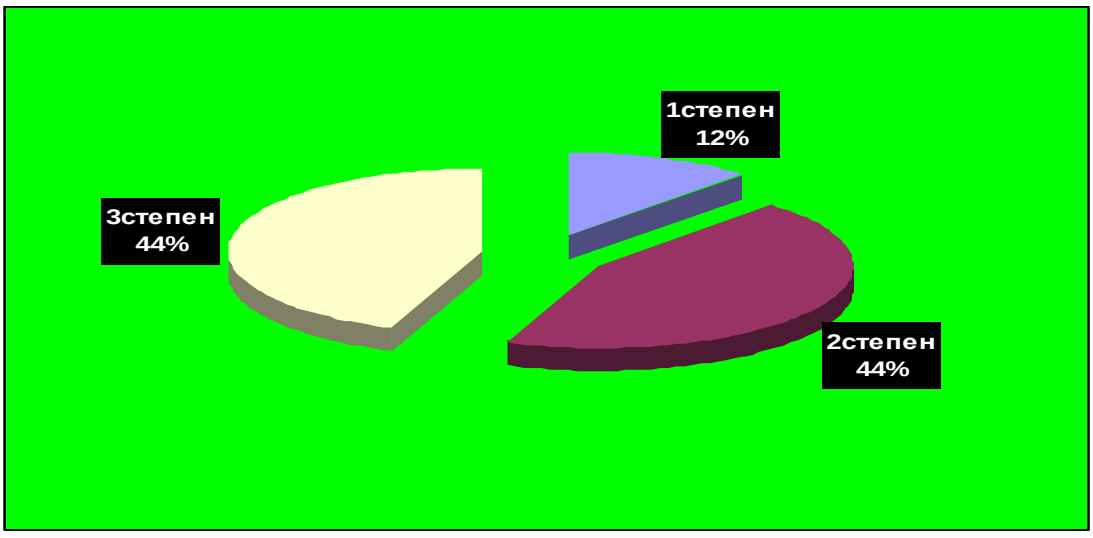
Таблица 47: Корелационни коефициенти между промяната на хоестерола и на ПК върху промяната на креатининовия клирънс и на серумния креатинин след две години

Показатели	**Промяна на пикочната киселина след две година**	**Промяна на креатининовия клирънс след две година**	**Промяна на креатинина след две година**
Промяна на холестерола след две година	0,060	-0,040	0,065
Промяна на пикочната киселина след две година		-0,234*	0,251*

* - $p<0,05$

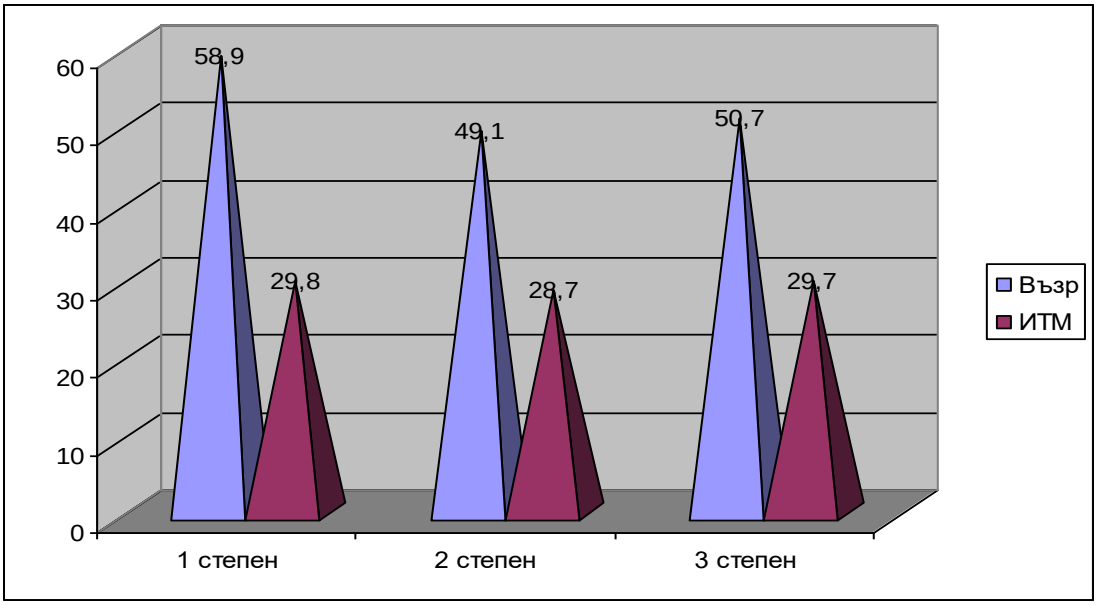
Тъй като референтните стойности на ПК при мъже и жени са различни разделихме проследените пациенти според степента на повишение на ПК на 3 групи според стойностите на параметъра в началото на проследяването. Както мъжете, така и жените бяха разделени на 3 групи- 1 група- ПК в референти граници, 2 група-леко повишена ПК и 3-та група със значително завишени нива.

При жените в първа група бяха болни с ХУ, но на оптимално урикоинхибиращо лечение и със стойности на показателя в референтни граници- 140-340μmol/L, втората група болни беше със стойности 341-400 μmol/L и третата група с ПК над 401μmol/L. При мъжете групите бяха съответно 200-420μmol/L, 421-500μmol/L и над 500 μmol/L. В първа група се отчетоха 10 пациента, във втора и трета по 37 болни. (Фиг. 26).



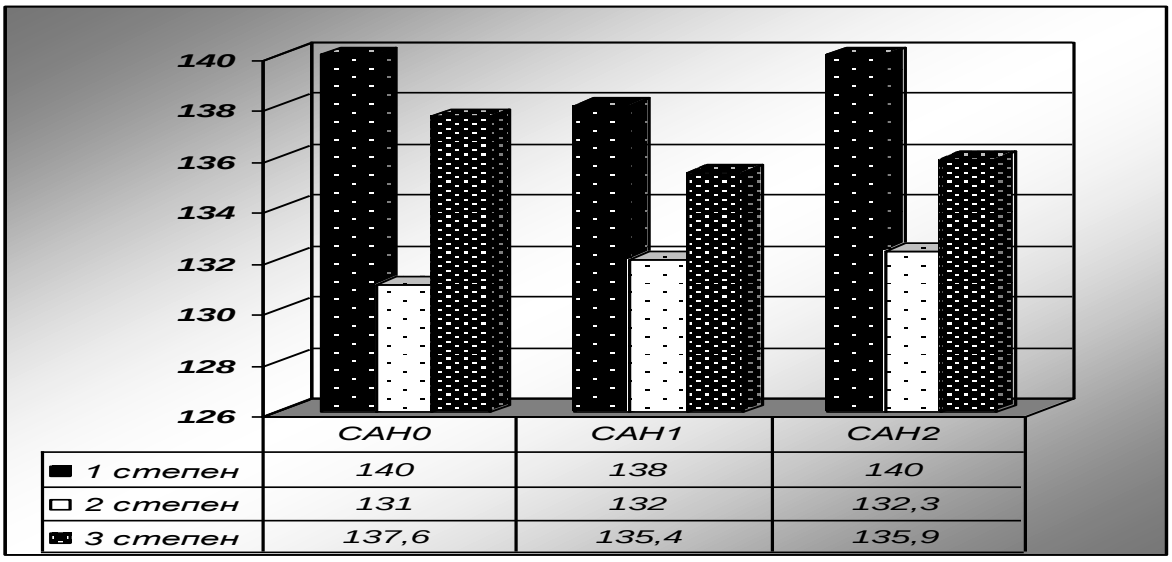
Фиг. 26 Относителен дял на пациентите според нивата на ПК

Пациентите във втора група бяха с най-ниска средна възраст (49,1+/-13,4 г.), а тези от първа бяха с най-висока възраст 58,9+/-11,2г. Липсваше съществена разлика между групите по отношение на ИТМ (Фиг. 27).

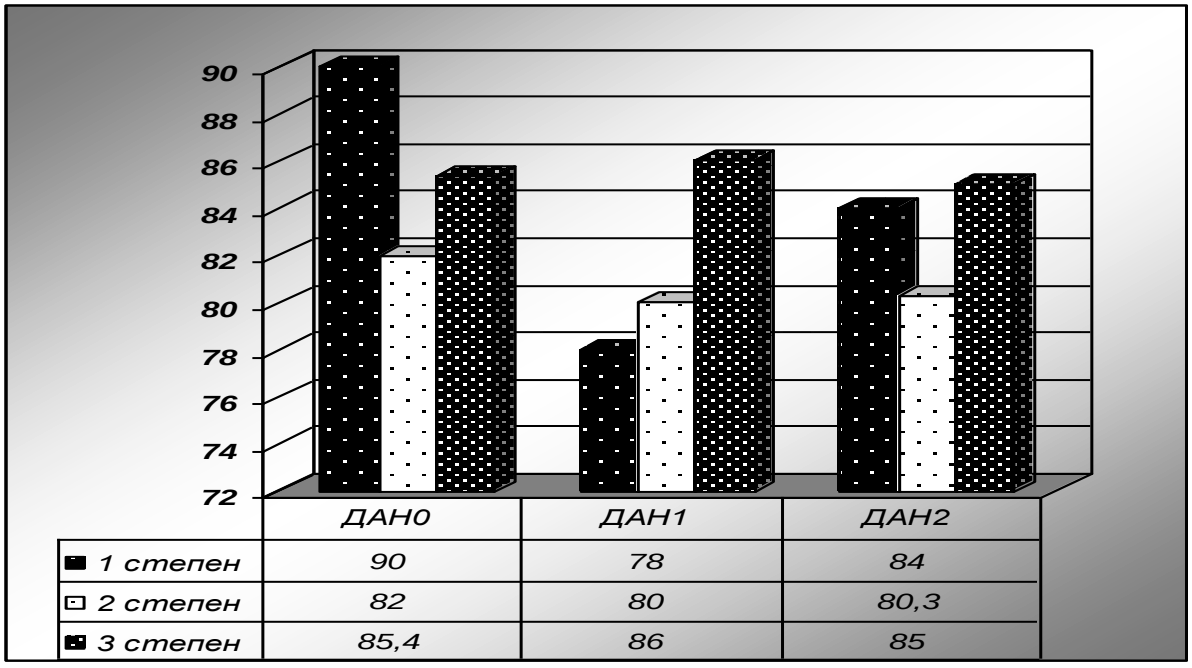


Фиг. 27 Съпоставяне по възраст и ИТМ при трите групи в началото на проследяване.

Липсваше съществена разлика в динамиката на средните стойности на САН и ДАН при проследяване на болните в трите групи (Фиг. 28 и Фиг. 29).

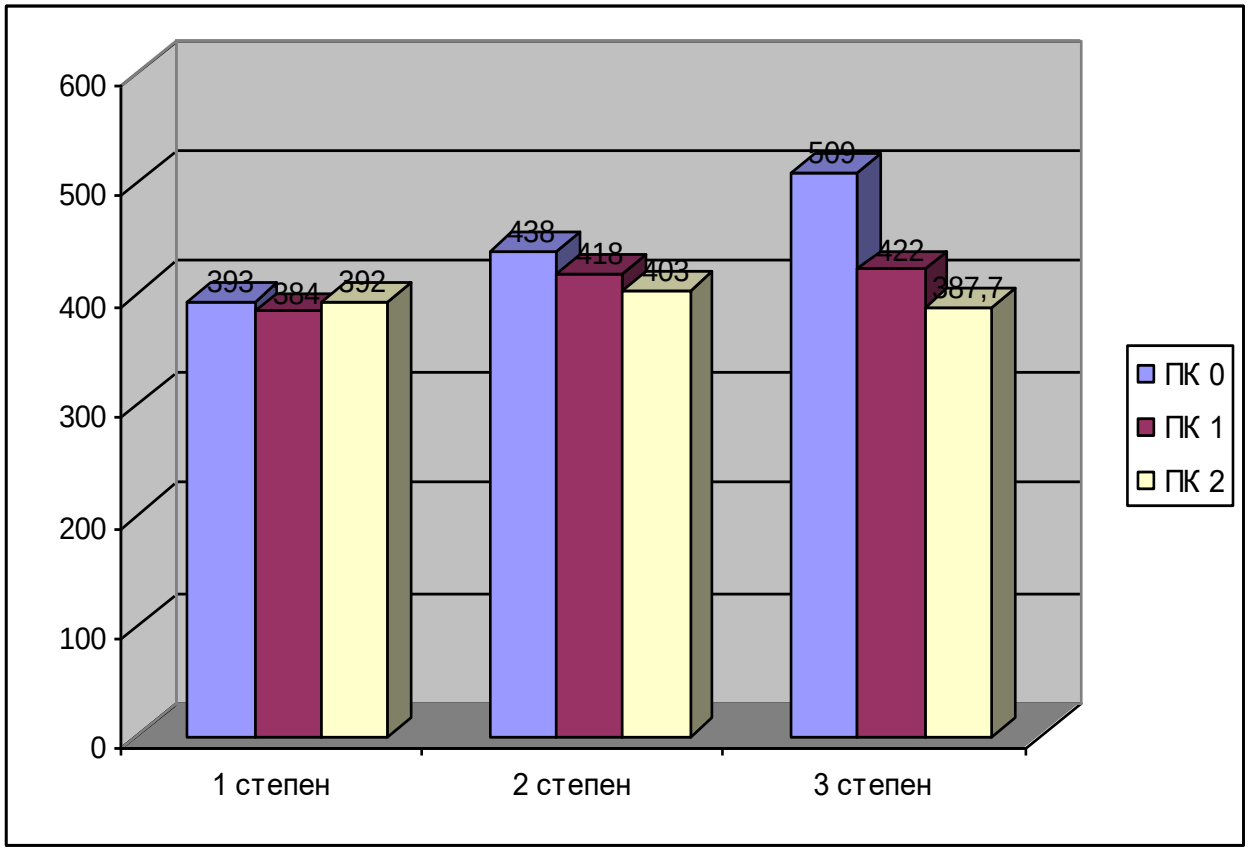


Фиг. 28 Проследяване в динамика за 2 годишен период на стойностите на САН според степента на нивата на ПК



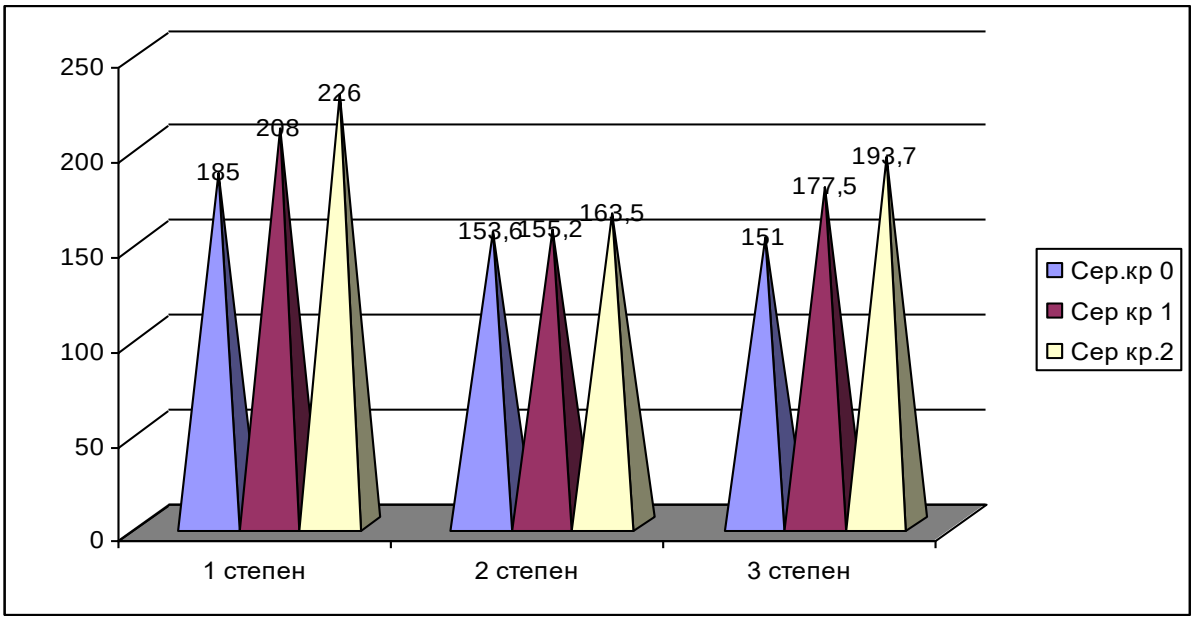
Фиг. 29 Проследяване в динамика за 2 годишен период на стойностите на ДАН според степента на нивата на ПК

Динамиката в стойностите на ПК в началото, на 1-вата и 2-рата година от проследяване установи, че в първата група те не се променят значимо, при втората група намаляват спрямо изходните от 437,01+/-116 до 402,9 +/-97 μmol/L, но без статистически значима разлика. Най-значимо беше намалението в третата група съотв. от 509+/-125 на 387,7+/-61 μmol/. (Фиг. 30).

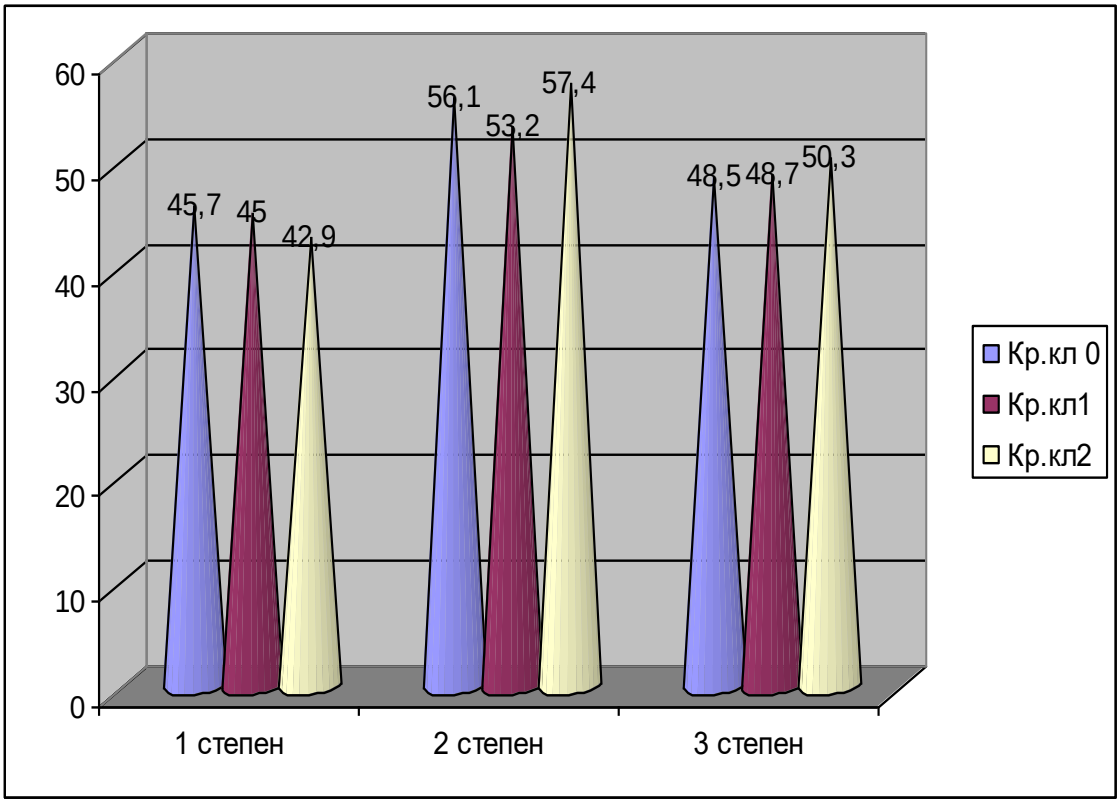


Фиг. 30 Динамика на нивата на ПК за периода на проследяване при трите групи

Стойностите на серумния креатинин и креатининовия клиръс са отразени на Фиг. 31 и Фиг. 32.



Фиг. 31 Стойности на серумния креатинин, проследени в динамика при трите групи.

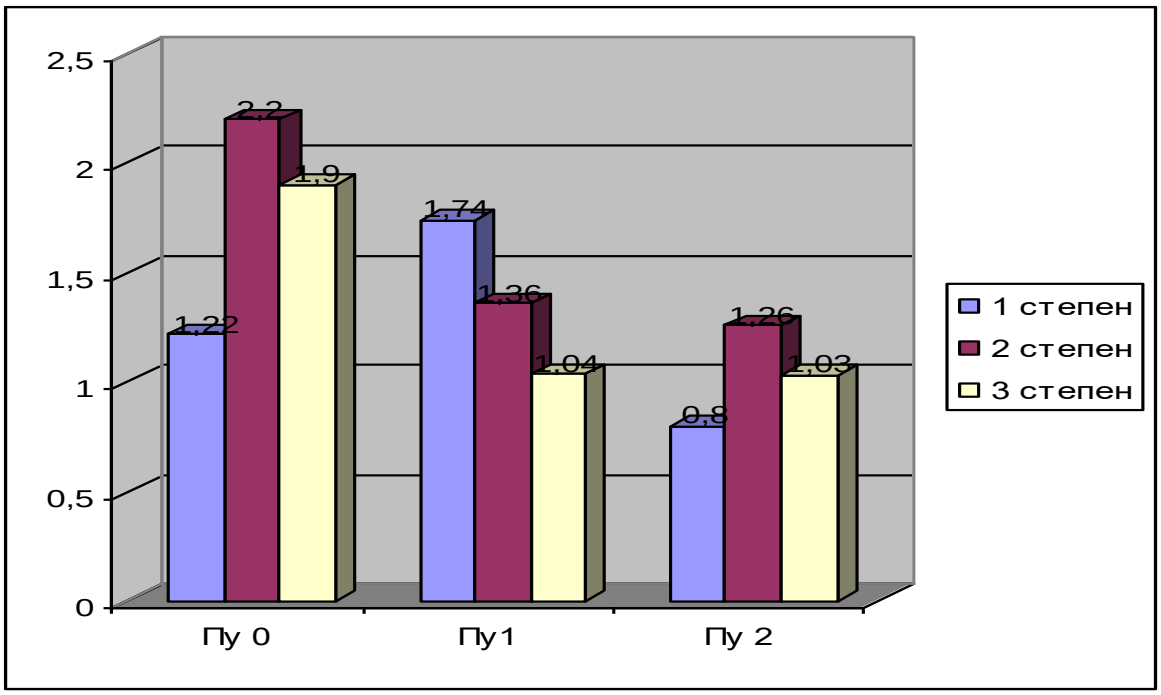


Фиг. 32 Стойности на креатининовия клирънс, проследени в динамика при трите групи.

Прави впечатление, че в първата група както изходните, така и в края на проследяването стойностите на серумния креатинин са най-високи.

И при трите групи средният изходен серумен креатинин е повишен, а креатининовият клирънс е намален. При анализ на данните по отношение на серумни креатинин и динамиката му прави впечатление, че при първата група болни, които са с хиперурикемия, но във връзка с урикоинхибиращо лечение стойностите на ПК са в референтни граници, изходният серумен креатинин е най-висок, а ГФ относително най-ниска. При проследяването на показателите в динамика се отчита нарастване на креатинина с 21,6% и намаляване на ГФ с 6,6% спрямо изходните. При втората група, както серумният креатинин, така и ГФ остават без съществена динамика. При групата болни с най-високи стойности на ПК за 2 годишен период се наблюдава увеличение на серумния креатинин с 11,9% спрямо изподния, но без съществена динамика в креатининовия клирънс.

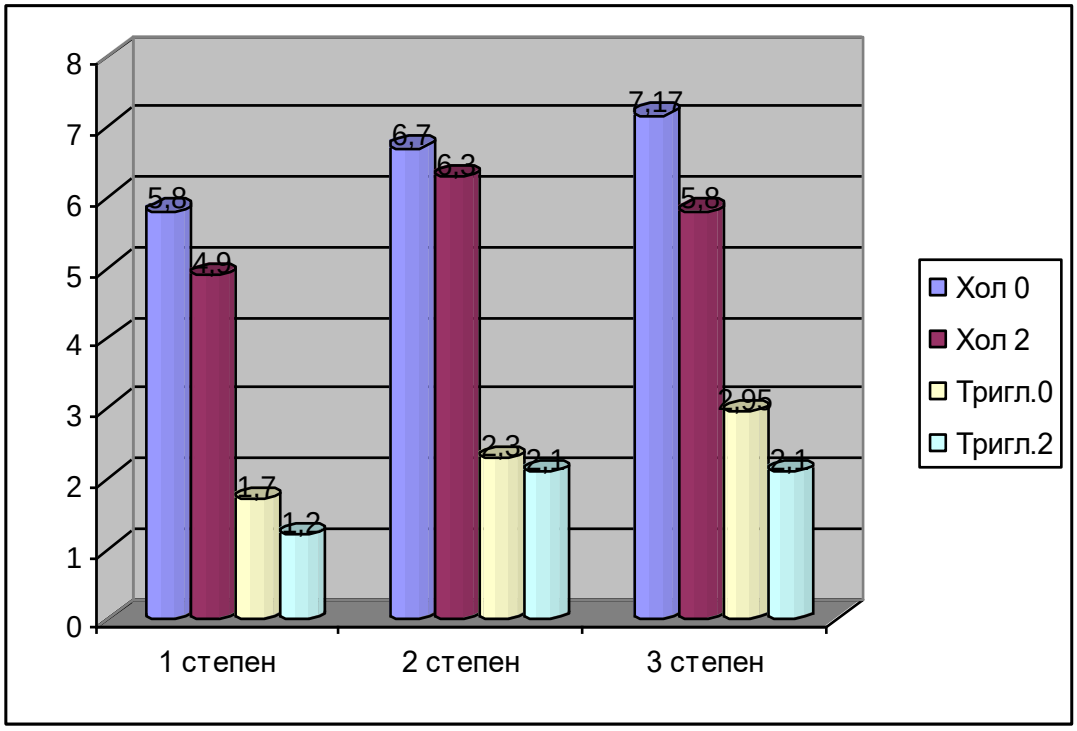
Динамиката на протеинурията при трите групи за 2 годишния период на проследяване е отразена на фиг. 33.



Фиг. 33 Динамика на протеинуриятa според изходните стойности на ПК при трите групи за две годишен период

Изходната протеинурия е била най-висока при втората група, като при нея е отчетено и най-значимо намаляване с 46%. Може да се обсъжда, че сравнително стабилната бъбречна функция за периода на наблюдение и забавяне на прогресията на ХБЗ се дължи на намаляването на пикочната киселина в ограничаването на белтъчната загуба при тези болни.

Отчита се подобрение в стойностите на холестерола и триглицеридите и при трите групи (Фиг. 34).



Фиг. 34 Динамиката в нивата на холестерола и триглицеридите за 2 години при трите групи

ОБСЪЖДАНЕ

С проследяването на пациентите с ХУ за двегодишен период по отношение на основни клинико-лабораторни показатели се опитахме да преценим до каква степен пивото на ПК самостоятелно или в съчетание с други фактори е рисков елемент в прогресията на ХБЗ. По литературни данни много автори свързват хиперурикемията с прогресията на ХБЗ [148, 185]. Настоящите данни отчетоха, че единствено ПК оказва влияние върху бъбречната функция и системното й намаляването за продължителен период намалява серумния креатинин и подобрява ГФ. Не може да не отбележим, че голяма част от пациентите, включени в продължителното проследяване са още в началото с намалена бъбречна функция, която за 2 годишен период не се влошава допълнително. Според нашите данни значение за това има комплексното наблюдение на болните, индивидуално ограничаване на лечението с медикаменти,

които влошават нивото на ПК и същевременно динамично и персонализирано променяне на дозата на урикоинхибиращата терапия с цел ограничаване на допълнителното въздействие на ХУ върху бъбречната функция.

През последните години зачестяват и проучванията отчитащи връзка на артериалната хипертония с нивата на ПК [148, 188]. Дори според някои автори при начална хипертония при болни с ХУ е достатъчно провеждане на урикозурична терапия за да се регулира АН [79, 264]. Данните от настоящето проучване не отчетоха такава връзка. Това може да е свързано с факта, че в началото на поява на хипертония тя е ураточувствителна, а при продължителна хиперурикемия артериалната хипертония става уратонечувствителна, а сол зависима. [94, 96]. Голяма част от пациентите ни бяха с голяма давност на основното бъбречно заболяване, довело и до значимо ограничаване на бъбречната функция, което предполага и голяма давност на ХУ, при неоптимален контрол на последната. За това говори фактът, че само 11,9% от болните с хиперурикемия в началото на проследяването бяха с референтни стойности на пикочната киселина. Липсата на връзка на ХУ и АХ може да се обясни в известна степен и с предположението ни, че при средните изходни стойности на САН и ДАН бяха в референти граници и за периода на наблюдение не се отчете значима промяна.

Тъй като основната част на болните, включени в проследяването са с имунни и автоимунни заболявания бихме могли да предположим, че ХУ е един от неимунните, фактори, свързан с напредване на ХБЗ и корегирането й би могло да удължи преживяемостта на бъбрека [166, 169, 243].

ГЛАВА 4. СЪРДЕЧНО- СЪДОВИ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ БОЛНИ С ХИПЕРУРИКЕМИЯ И РАЗЛИЧНИ ПО СТЕПЕН ХРОНИЧНО БЪБРЕЧНО ЗАБОЛЯВАНЕ

РЕЗУЛТАТИ

За да се отчете типа на сърдечно– съдовите изменения изменения при болни с ХУ и различна по степен ХБЗ се анализирахме данните на 51 болни с хиперурикемия- 36 в предиализен стадий (ХБЗ I-IVст.) и 15 на диализно лечение (ХБЗ Vст.). При пациентите в предиализен стадий средните стойности на серумния креатинин са били 222,92+/-69 μmol/l, като показателят е бил над референтни стойности при 24 от тях. Гломерулната филтрация е била 39+/-36 ml/min/1,73 m2. Болните на диализно лечение са били с давност на същото от 4,82+/-3,1 години.

Давността на артериалната хипертония и стойностите на АН при всички пациенти, включени в проучването, са отразена на табл. 49.

Табл. 48 Давност и стойности на АН при всички пациенти

ДАВНОСТ НА АН (МЕСЕЦИ)	59,38+/-21месеца
СИСТОЛНО АН (mmHg)	142,1+/-16,2
ДИАСТОЛНО АН (mmHg)	79,79+/-8,3

Болните на диализа по-често са били със захарен диабет (ЗД), в сравнение с тези в предиализен стадий -съотв. 9 /60%/ и 14 /38,89%/ пациента.

Отчетено е, че и анемичният синдром са били по-чести при пациентите на диализно лечение(ХБЗ Vст.). И при двете групи средните стойности на холестерола са били в референтни стойности, като при болните в предиализен стадий те са били несигнификантно по-високи. (Табл. 49).

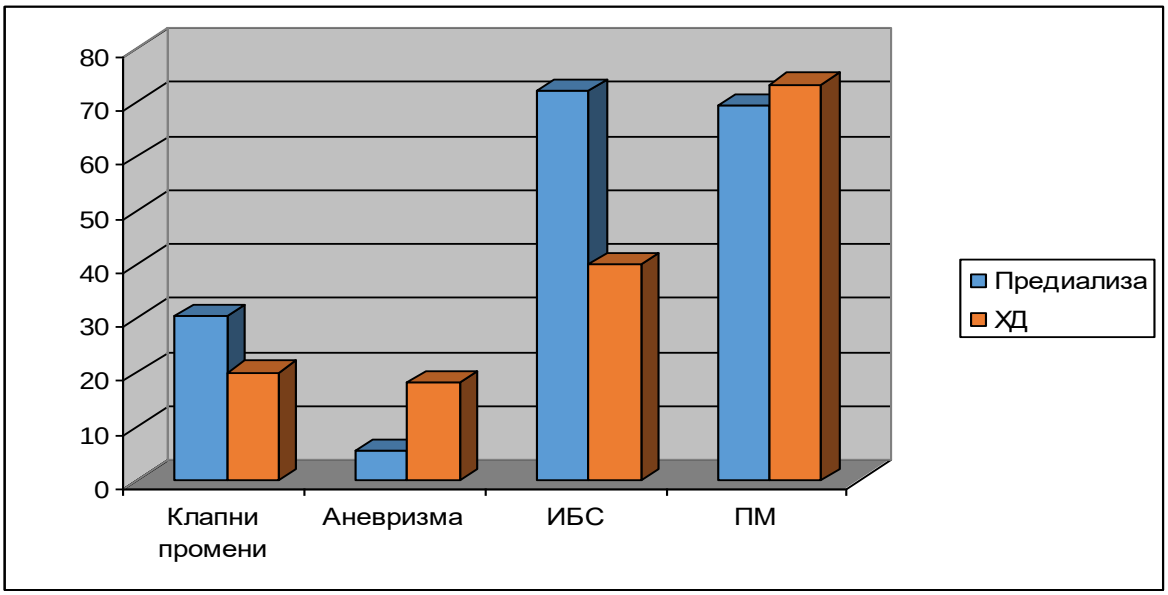
Табл. 49. Лабораторни показатели при двете групи

ПОКАЗАТЕЛ	ПРЕДИАЛИЗА	ХЕМОДИАЛИЗА
С АНЕМИЧЕН СИНДРОМ	58,33	100
ЗАХАРЕН ДИАБЕТ	14 болни (39,89%)	9 болни (60%)
ПИКОЧНА КИСЕЛИНА	451,1+/-48,2	442+/-31
ХОЛЕСТЕРОЛ	5,66+/-0,8	4,88+/-0,4

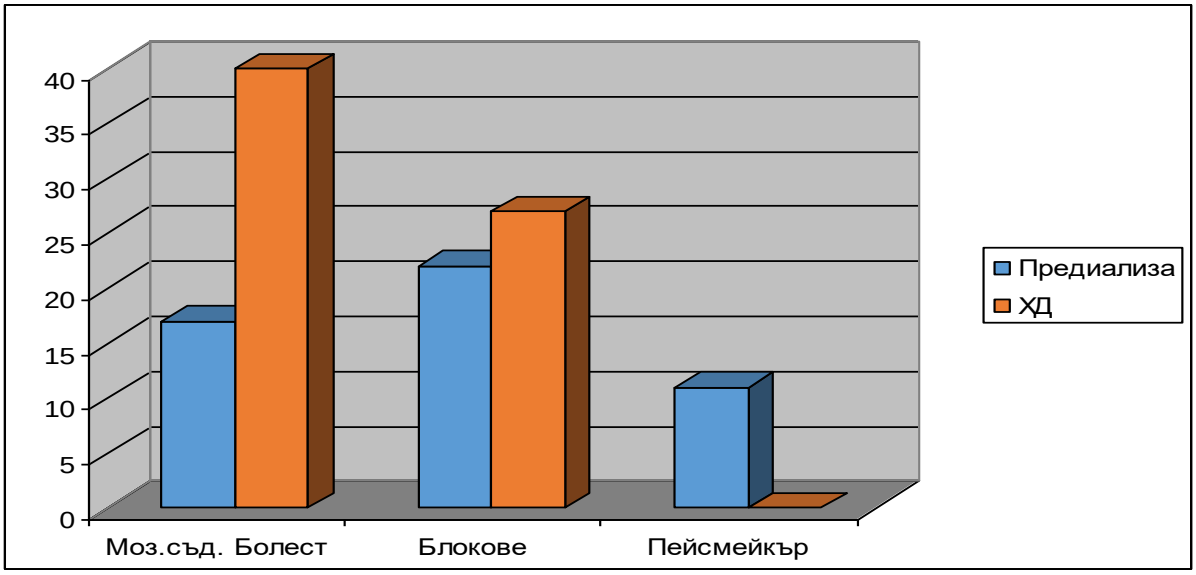
Видът и честотата на регистрираните сърдечно-съдови промени са отразени на табл. 50 и фиг. 35 и фиг. 36.

Табл. 50. Честотно разпределение на изследвания контингент по вида на кардио-васкуларните промени

	ПРЕДИАЛИЗА	ДИАЛИЗА
	БРОЙ(%)	БРОЙ(%)
КЛАПНИ УВРЕЖДАНИЯ	11(30,5)	3(20)
АОРТНА АНЕВРИЗМА	2(5,6)	2(18,1)
ИБС	26(72,2)	6(40)
МОЗ. СЪД. БОЛЕСТ	6(16,7)	6(40)
ПМ	25(69,4)	11(73,3)
БЛОКОВЕ	8(22,2)	3(27,3)
ПЕЙСМЕЙКЪР	4(11,1)	0



Фиг. 35 Честотно разпределение на изследвания контингент по вида на кардио-васкуларните промени при предиализни и диализни пациенти



Фиг. 36 Честотно разпределение на изследвания контингент по вида на кардио-васкуларните промени при предиализни и диализни пациенти

При болните в предиализен стадий по-често са били установявани клапни увреждания, исхемична болест на сърцето (ИБС) и са били с пейсмейкър. При диализните пациенти е отчетена по-голяма честота на аортните аневризми и на мозъчно- съдовата болест. Предсърдното мъждене е била много честа находка и при двете групи.

Не са били установени значими корелации между стойностите на пикочната киселина с видовете сърдечно-съдови изменения.

ОБСЪЖДАНЕ

През последните години се засилва интересът към връзката между сърдечно-съдовите изменения и високите стойности на пикочната киселина. Данните ог настоящото проучване отчитат известни различия в характера на сърдечно съдовите изменения при пациенти с хиперурикемия и различна по степен ХБЗ в предиализен стайдий и на диализно лечение. Прави впечатление високата честота на предсърдното мъждене и в двете групи.

Особено честа находка при пациентите в настоящото проучване е ПМ. Хиперурикемията е белег за оксидатевен стрес и нивото й се повишава при възпаление и при повишени нива на неврохормоните, като вероятно ПМ при такива пациенти е свързано с кислородния стрес, неврохормонална активация и инфламаторни състояния [107,110, 261].

Предсърдното мъждене е едно от най-честите аритмии, наблюдавани в клиничната практика. Връзката му с повишените нива на ПК все още не е напълно обяснена, като такава е установяване по-често при диабетици, дори, когато се вземат предвид и другите многообразни клинични рискови фактори за тази находка като възраст, пол, индекс на телесна маса, хипертония, ХБЗ, използването на диуретици и др. И в двете групи от анализираните от нас пациенти, относителният дял на тези със захарен диабет е бил относително висок, особено при болните на диализно лечение. При продължително проследяване на диабетици е наблюдавана силна корелация на ПМ и ХУ, като някои автори предполагат, че ПК може да е маркер за оксидативни промени при такива пациенти [111,112,123]. Същевременно, ХУ е свързана с най-висок риск за образуване на тромби в лявото предсърдие, особено при сърдечна

недостатъчност, АХ, при пациенти над 75г. възраст и при ЗД, вероятно поради повишената еритроцитна агрегация при ХУ [169].

Въпреки, че високите стойности на пикочната киселина са пряко участват в развитието на различни сърдечно-съдови заболявания, значението на ХУ при ремоделиране на лявото предсърдие и поява на ПМ не е напълно изяснена. При анализ на 2339 болни с ПМ, проследени за период от 6.3 ± 3.0г. е обобщено, че тези с ПМ по-често са с ХУ, като тя се оказва независим рисков фактор за проява на такава кардиологична патология. Повишената ПК е свързана с по-голям размер на лявото предсърдие, което вероятно е една от причините за ПМ [168, 264]. ХУ е свързана с патофизиологичните механизми за сърдечна хипертрофия при ПМ. Средната стойност на ПК е значимо по-висока при болни с хипертрофия на лява камера, отколокото при тези, без такива кардиологични промени. Предполага се, че ХУ е независим рисков фактор за ЛК хипертрофия. Според данните на Liang W и сътр. болните с такава кардиологична находка са на по-голяма възраст, по-често са жени, с анемия и намалена гломерулна филтрация [176]. Известно е, че влошената бъбречна функция и придружаващият я анемичен синдром също причиняват леквокамерна хипертрофия, като вероятно долъпнителен фактор за нея е ХУ. По-голямата част от проучените от нас болни са били с различна по степен влошена бъбречна функция, анемичен синдром, захарен диабет, които заедно с хиперурикемията създават допълнителна предпоставка за този тип промени в лявата камера и произхождащите от нея усложнения.

Според някои автори, съчетанието на ХУ и ПМ е свързано с интрацелуларните урати, навлизащи с пикочнокиселинни транспортери, които променят експресията на Kv1.5 протеина и функцията на HL-1 атриалните миоцити, което вероятно има връзка с фосфорилацията на

екстрацелуларната сигнал-регулаторна киназа и кислородния стрес, отделян от никотинамид аденин динуклеатид фосфат (NADPH)-оксидазата [66].

Пикочната киселина е регулатор на някои важни проинфламаторни пътища и корелира с някои маркери на възпалението, което е възможно да причинява оксидативни промени в предсърдието с електрическо ремоделиране и повишен риск от ПМ [94, 139, 236].

Според данните от настоящето проучване относително чест от болните са били с мозъчно съдова болест и исхемична болест на сърцето. Според други автори, ПК също е рисков фактор за цереброваскуларни и коронарни промени, особено при пациенти с хипертония, метаболитен синдром и бъбречни заболявания [158].

Настоящото проучване отчете различия в типа на увреждания на сърдечно съдовата система при пациентите в предиализен и диализен стадий. Известно е, че нивата на пикочната киселина повишават сърдечно-съдова и всякакъв друг тип смъртност [93]. Пациентите в предиализен стадий са с повишен риск от смърт от кардиоваскуларни заболявания, които е свързан с традиционни и нетрадиционни рискови фактори.

Може да обобщим, че към нетрадиционни рискови фактори би следвало да се добави и хиперурикемията, като съществен рисков фактор за кардиоваскуларна патология.

ИЗВОДИ

1. При жените с ХБЗ повишените нива на ПК се установяват значително често и в по-млада възраст.

2. Болните с ХУ, независимо от пола, са с по-висок серумен креатинин и по-често в по-напреднал стадий на ХБЗ, в сравнение с пациентите без ХУ.

3. Пикочната киселина има отношение към стойностите на АН, като мъжете с ХУ са с по-високи САН и ДАН, а жените само със САН.

4. Нивата на ПК корелират положително със Scr, ИТМ, давност на ХБЗ, протеинурията и възрастта. Най-силна е корелацията със САН, серумния креатинин и ИТМ, а най-слаба с възрастта.

5. Хиперурикемията няма съществено самостоятелно значение върху морфологичните промени в бъбрека при болни с гломерулопатии, но съчетанието и с някои изменения в бъбречната тъкан е свързано с влошените стойности на АХ и протеинурията.

6. Може да се предположи, че ХУ е неимунен ко-фактор за прогресията на морфологичните изменения при болни с имунни и автоимунни гломерулопатии.

7. Системното корегиране на ХУ се отразява върху бъбречната функция едва след 2 годишен период.

8. Предсърдното мъждене е най-честото сърдечно-съдово изменение при пациенти с хиперурикемия, независимо от стадия на ХБЗ, като по тази причина повишените нива на ПК биха могли да се включат към нетрадиционните сърдечно-съдови рискови фактори при ХБЗ.

ПРИНОСИ

Приноси с оригинален характер

1. За първи път се прави опит да се отчете значението на ХУ за прогресията на ХБЗ.

2. За първи път се установява, че ХУ е честа при жени до 40 годишна възраст с ХБЗ.

3. За първи път се отчита, че хиперурикемията няма съществено самостоятелно значение върху вида и тежестта на морфологичните промени от пункционна бъбречна биопсия при пациенти с имунни и автоимунни гломерулопатии.

4. За първи се установява, че съчетанието на ХУ с други фактори като САН, ДАН и протеинурия имат по-значими клинико-морфологични корелации, които имат отношение към прогресията на ХБЗ. Това определя ХУ като съществен неимунен ко-фактор за прогресията на ХБЗ.

5. За първи път се отчита, че системното и продължително корегиране на ПК едва след 2 години се отразява благоприятно върху бъбречната функция.

6. За първи път се съпоставят сърдечно-съдовите промени при болни с ХУ в предиализен и диализен стадий и се отчита разлика между типа изменения.

Приноси с потвърдителен характер

1. Отчита се, че предсърдното мъждене е най-честото сърдечно-съдово усложнения при болни с ХУ както в предиализен, така и в диализен стадий.

2. Отчита се връзката на ХУ със САН и ДАН, при която има полови различия.

3. Установява се, че ХУ може да се включи към нетрадиционните рискови фактори за прогресията на сърдечно- съдовите усложнения при ХБЗ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Б. Делийска, Честота на хронично бъбречно заболяване, Брой 4/2011, Урология и нефрология
2. Б. Делийска, Определение, съвременна класификация на хронично бъбречно заболяване, „Нефрология“ 2015, 677-678
3. В. Горчева Подагрозна нефропатия. Клинична нефрология. София, МФ 1990, 303-311
4. Д. Монова Подагрозна нефропатия. „Нефрология и урология“ 2003, 358-367
5. Д. Монова, Подагрозна нефропатия, „Нефрология“ 2015, 445-451
6. Д. Ненов, Съвременна геронтонефрология.Университетско издателство „Св. Климент Охридски”. Фондация „Бъбрек”,София,1999.
7. Е.Паскалев, Оптимално лечение на хронично бъбречно заболяване, Medical News, 10/02/2016
8. Й. Шейтанов, Ревматични болести –кратък курс. София, 1998.
9. К. Кънев, Хиперурикемия и подагра. МИ“ Арсо“ 98.
10. К.Кънев, Подагра. Медицина и физкултура, София, 1989.
11. К.Кънев, Проучване на бъбречния фактор в патогенезата на подаграта. Мед. дис., София, 1976
12. М. Любомирова, Честота и тежест на разпределение на специфичните за хроничната бъбречна недостатъчност сърдечносъдови рискови фактори при болни в предиализен стадий. Медицински преглед, 2007, 43, 2, 62-67.
13. Р. Ганчева,проф. д-р Зл. Коларов, д-р А. Кундурджиев, Пикочна киселина, ендотелна дисфункция и съдова ригидност, Мединфо, 2016.

14. Р.Ганчева, Бъбречни и сърдечно-съдови усложнения и атеросклеротичен риск при болни с хиперурикемия, Ревматология, бр.4, 2013
15. Я. Симова,Пикочната киселина като сърдечносъдов рисков фактор, МД, 2016.
16. Adams F. Hippocrates: The Genuine Works of Hippocrates. Volume I and II. New York: Wood. 1886
17. Adam WC, Lakshmi P, Vincent Get al. Overnutrition and the cardiorenal sindrome: Use of a rodent model to examine mechanisms. Cardiorenal Medicine.2011,1:23-30
18. Ambrosio G, Uric Acid and Renal Function, Chapter from the book Diseases of Renal Parenchyma
19. Agarwal V, Hans N, Messerli FH., Effect of allopurinol on blood pressure: a systematic review and meta-analysis., J Clin Hypertens (Greenwich). 2013 Jun;15(6):435-42.
20. Akkineni R, Tapp S, Tosteson AN, Lee A, Miller KL, Choi HK, Zhu Y, Albert DA., Treatment of asymptomatic hyperuricemia and prevention of vascular disease: a decision analytic approach., J Rheumatol. 2014 Apr;41(4):739-48.
21. Albertoni G, Maquigussa E, Pessoa E, Barreto JA, Borges F, Schor N. (2010). Soluble uric acidincreases intracellular calcium through an angiotensin II-dependent mechanism inimmortalized human mesangial cells. Experimetal Biological Medicine, Vol. 235, No.7,(July 2010), pp.825-832, ISSN 1535-3702.
22. Antonello A1, et al., Gout and kidney during XVII and XIX centuries., Reumatismo. 2002 Apr-Jun;54(2):165-71.
23. Araújo F,.Portuguese recommendations for the diagnosis and management of gout. Acta Reumatol Port. 2014 Apr-Jun;39(2):158-71

24. Arrigo F. G. Cicero, Serum uric acid change and modification of blood pressure and fasting plasma glucose in an overall healthy population sample: data from the Brisighella heart study, Ann Med.2016 Aug 8:1-20.
25. Badve SV1, Brown F and al, Challenges of conducting a trial of uric-acid-lowering therapy in CKD, Nat Rev Nephrol. 2011 May;7(5):295-300. doi: 10.1038/nrneph.2010.186. Epub 2011 Feb 15.
26. Baigent C, Landray M, Leaper C et al. First United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-I) study:biochemical efficacy and safety of simvastatin and safety of low dose aspirin in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis. 2005,45(3):473–84
27. Bailey RA, Wang Y, Zhu V, Rupnow MF. Chronic kidney disease in US adults with type 2 diabetes: an updated national estimate of prevalence based on Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) staging. BMC Res Notes. 2014;7:415.
28. Bakan A, Oral A, Elcioglu OC, et al. Hyperuricemia is associated with progression of IgA nephropathy. Int Urol Nephrol. 2015;47:673–678. doi: 10.1007/s11255-015-0939-7.
29. Bao Y, Curhan G, Merriman T, Plenge R, Kraft P, Choi HK., Lack of gene-diuretic interactions on the risk of incident gout: the Nurses' Health Study and Health Professionals Follow-up Study., Ann Rheum Dis. 2015 Jul;74(7):1394-8.
30. Bao X, Wang Y, Wei C, Zhang Q., Effects of uric acid on hearts of rats with chronic kidney disease., Am J Nephrol. 2014;40(4):308-14. doi: 10.1159/000366454.
31. Barr WG. Uric Acid. In: Walker HH, Hall WD, Hurst JW, editors. Clinical methods: the history, physical, and laboratory examinations. Boston: Butterworths; 1990. pp. 770–772.

32. Bellomo G, Venanzi S, Verdura C, Saronio P, Esposito A, et al. (2010). Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensiveindividuals. Am J Kidney Dis 56: 264–272.
33. Becker MA, Jolly M: Hyperuricemia and associated diseases. Rheum Dis Clin North Am. 2006, 32: 275-293. v-viView ArticlePubMedGoogle Scholar
34. Ben Salem C, Slim R, Fathallah N, Hmouda H., Drug-induced hyperuricaemia and gout.,Rheumatology (Oxford). 2016 Aug 7. pii: kew293.
35. Bentin J, Fernandez-Lopez MJ, Dragan E, Eloundou P, Peretz A.Gout, revisited.Rev Med Brux. 2014 Sep;35(4):207-14.
36. Berezin AE Serum uric Acid predicts declining of circulating proangiogenic mononuclear progenitor cells in chronic heart failure patients. J Cardiovasc Thorac Res. 2014;6(3):153-62.
37. Bhole V Epidemiology of gout in women: Fifty-two-year followup of a prospective cohort. Arthritis Rheum. 2010 Apr;62(4):1069-76.
38. Billiet L, Doaty S, Katz JD, Velasquez MT. Review of hyperuricemia as new marker for metabolic syndrome., ISRN Rheumatol. 2014 Feb 16;2014:852954. doi: 10.1155/2014/852954.
39. Bonakdaran S, Hami M, Shakeri MT.. (2011). Hyperuricemia and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. Iranian Journal of Kidney Dieases,Vol. 5, No.1, (January 2011), pp. 21-24, ISSN 1735-8582.
40. Bomback A, Derebail VK, Shoham DAet al. Sugar-sweeten soda consumption, hyperuricemia and kidney disease. Kidney Int. 2010,77:609-16.
41. Borghi CV..Hyperuricemia and cardiovascular disease risk. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2014 Oct;12(10):1219-25

42. Calabro P. Yeh ET. (2008). Intra-abdominal adiposity, inflammation, and cardiovascular risk: new insight into global cardiometabolic risk. Current Hypertension Report, Vol.10, No.1, (February 2008), pp.32-38, ISSN 1522-6417.
43. Cannon PJ, Stason WB, Demartini FEet al. Hyperuricemia in primary and renal hypertension. N Engl J Med1966,275:457-64
44. Cardillo C, Kilcoyne CM, Cannon RO et al. Xanthine oxidase inhibition with oxypurinol improves endothelial vasodilator function in hypercholesterolemic but not in hypertensive patients. Hypertension. 1997, 30:57- 63.
45. Carnethon MR, Fortmann SP, Palaniappan L et al. Risk factors for progression to incident hyperinsulinemia: theAtherosclerosis Risk in Communities Study, 1987–1998,Am JEpidemiol. 2003. 158(11):1058–67.
46. Caulfield MJ, Munroe PB end al, (2008). SLC2A9 is a high-capacity urate transporter in humans, PLoS Med, Vol. 5, No 10, (October 2008), pp.197, ISSN 1549-1676.
47. Cea Soriano L Contemporary epidemiology of gout in the UK general population. Arthritis Res Ther. 2011 Mar 3;13(2)
48. Centers for Disease Control (2008) National Ambulatory Medical Care Survey: 2008.
49. Chang FM, Chow SN, Huang HC, et al. The placental transfer and concentration difference in maternal and neonatal serum uric acid at parturition: comparison of normal pregnancies and gestosis. Biol Res Pregnancy Perinatol. 1987;8:35–39.
50. Chang HY, Tung CW and al., (2010). Hyperuricemia as an independent risk factor of chronic kidney disease in middle-aged and elderly population. American Journal of the Medical Science, Vol. 339, No.6, (June 2010), pp.509-515, ISSN 0002-9629.
51. Chaves FJ, Corella D, Blesa S, (2007). Xanthine oxidoreductase

polymorphisms: influence in blood pressure and oxidative stress levels.

Pharmacogenetics and Genomics Vol. 17, No.8, (August 2007), pp.589-596, ISSN 1744-6872.

52. Chen YC, Su CT, Wang ST, Lee HD, Lin SY. (2009). A preliminary investigation of the association between serum uric acid and impaired renal function. Chang Gung Med J, Vol. 32, No 1, (Jan-Feb 2009), pp.66-71, ISSN 2072-0939.
53. Chen C, Lü JM, Yao Q., Hyperuricemia-Related Diseases and Xanthine Oxidoreductase (XOR) Inhibitors: An Overview., Med Sci Monit. 2016 Jul 17;22:2501-12.
54. Cheng GY, Liu DW, Zhang N, Tang L, Zhao ZZ, Liu ZS. Clinical and prognostic implications of serum uric acid levels on IgA nephropathy: a cohort study of 348 cases with a mean 5-year follow-up. Clin Nephrol. 2013;80:40–46. doi: 10.5414/CN107813.
55. Chettiar A., Management of primary care issues common to CKD and ESRD patients: a brief primer for the nephrology provider., Adv Chronic Kidney Dis. 2014 Jul;21(4):371-6. doi: 10.1053/j.ackd.2014.03.015.
56. Chien KL, Chen MF, Hsu HC, Chang WT, Su TC, Lee YT, Hu FB. (2008). Plasma uric acid and the risk of type 2 diabetes in a Chinese community. Clinical chemistry Vol. 54, No.2, (February 2008), pp.310-316, ISSN 0009-9147.
57. Chinchilla SP, Urionaguena I, Perez-Ruiz F.. Febuxostat for the chronic management of hyperuricemia in patients with gout., Expert Rev Clin Pharmacol. 2016;9(5):665-73.
58. Ching-Wei Tsai,1,2 Shih-Yi Lin,1,2, Chin-Chi Kuo,1,2,3 and Chiu-Ching Huang1,2, Serum Uric Acid and Progression of Kidney Disease: A Longitudinal Analysis and Mini-Review, PLoS One. 2017; 12(1): e0170393.Published online 2017 Jan 20.

59. Choi HK, Ford ES (2007) Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. Am J Med 120: 442–447.
60. Choi JWJ, Ford ES, Gao X, Choi HK. Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arthritis Rheum.2008,59:109-16.
61. Chonchol M, Shlipak MG, Katz R, et al. Relationship of uric acid with progression of kidney disease. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2007 Aug;50(2):239–247.
62. Christian Mende, Management of Chronic Kidney Disease: The Relationship Between Serum Uric Acid and Development of Nephropathy, Published online 2015 Dec 9. doi: 10.1007/s12325-015-01.
63. Cioffi G, Tarantini L, Frizzi Ret al. Chronic kidney disease elicits excessive increase in left ventricular mass growth in patients at increased risk for cardiovascular events. Journal of Hypertension. 2011,29(3):565-73
64. Cirillo P, Sato W, end al., (2006). Uric acid, the metabolic syndrome, and renal disease. Journal of the American Society Nephrology, Vol. 17, No. 12 Suppl, (December 2006), pp. S165-S168, ISSN 1046-6673.
65. Coghlan JG, Flitter WD, Clutton SM et al. Allopurinol pretreatment improves postoperative recovery and reduces lipid peroxidation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg.1994, 107:248-56.
66. Claycomb WC1, Lanson NA Jr, Stallworth BS, Egeland DB, Delcarpio JB, Bahinski A, Izzo NJ Jr., HL-1 cells: a cardiac muscle cell line that contracts and retains phenotypic characteristics of the adult cardiomyocyte, Proc Natl Acad Sci U S A. 1998 Mar 17;95(6):2979-84.
67. Cooney MT, Dudina AL, D'Agostino R et al. Cardiovascular Risk-Estimation Systems in Primary Prevention Do They Differ? Do They

Make a Difference? Can We See the Future? Circulation.2010, 122:300-10.

68. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of CV risk: A review for clinicians. J Am Coll Cardiol. 2009.54:1209-27.
69. Coresh J, Selvin E, Stevens LA. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. JAMA. 2007;298:2038–2047.
70. Corry DB, Eslami P, Yamamoto K et al. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. J Hypertens.2008, 26:269-77.
71. Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. Kidney Int. 2011;80:1258–1270.
72. Coutinho TA, Turner ST, Peyser PA et al. Associations of serum uric acid with markers of inflammation,metabolic syndrome, and subclinicalcoronary atherosclerosis. Am J Hypertens. 2007, 20:83-9.
73. Çukurova S, Pamuk ÖN, Ünlü E et al.Subclinical atherosclerosis in gouty arthritis patients: a comparative study. Rheumatol Int.2012, 32(6):1769-73.
74. Culleton BF, Larson MG, Kannel WBet al. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. Ann Intern Med.1999,131:-13.
75. Dalbeth N, Wong S, Gamble GD, et al. Acute effect of milk on serum urate concentrations: a randomised controlled crossover trial. Ann Rheum Dis. 2010;69:1677–82
76. Daoussis D, Panoulas V, Toms T, John H, Antonopoulos I, Nightingale P, Douglas KM,Klocke R, Kitas GD. (2009). Uric acid is a strong independent predictor of renal dysfunction in patients with rheumatoid

arthritis. Arthritis Res Ther, Vol.11, No 4,(July 2009), PP.116, ISSN 1478-6362.

77. D'Amico G. The commonest glomerulonephritis in the world: IgA nephropathy. Q J Med. 1987;64:709–727.

78. Davies MJ, Trujillo A, Vijapurkar U, Damaraju CV, Meininger G. Effect of canagliflozin on serum uric acid in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab. 2015;17:426–429. doi: 10.1111/dom.12439.

79. De Giorgi A, Uric acid: friend or foe? Uric acid and cognitive function "Gout kills more wise men than simple" Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2015 Feb;19(4):640-6.

80. De Fronzo RA, The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia, ISI Journal Citation Reports © Ranking: 2015: 13/133 (Endocrinology & Metabolism)

81. D. E. Weiner, H. Tighiouart, E. F. Elsayed, J. L. Griffith, D. N. Salem, and A. S. Levey, "Uric acid and incident kidney disease in the community," Journal of the American Society of Nephrology, vol. 19, no. 6, pp. 1204–1211, 2008.

82. Doherty M. New insights into the epidemiology of gout.Rheumatology (Oxford). 2009 May;48 Suppl 2:ii2-ii8.

83. Domrongkitchaiporn S, Sritara P end al., (2005). Risk factors for development of decreased kidney function in a southeast Asian population: a 12-year cohort study. Journal of the American Society Nephrology, Vol.16, No.3, (March 2005), pp.791-9, ISSN 1046-6673.

84. Dousdampanis P1, Trigka K, Musso CG, Fourtounas C., Hyperuricemia and chronic kidney disease: an enigma yet to be solved., Ren Fail. 2014 Oct;36(9):1351-9. doi: 10.3109/0886022X.2014.947516. Epub 2014 Aug 12.

85. Dunn CJ, Fitton A, Brogden RN. Torasemide. An update of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. Drugs.1995,49:121-42.102. Janssens HJEM, van de Lisdonk EH, Janssens M et al. Gout, not induced by diuretics? A case-control study from primary care. Ann Rheum Dis.2006, 65:1080–3

86. Edwards NL. The role of hyperuricemia in vascular disorders. Curr Opin Rheumatol. 2009;21(2):132–137. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283257b96.

87. Eknoyan G. (2000). Michelangelo: art, anatomy, and the kidney. Kidney Int, Vol.57, No 3, (March 2000), pp.1190-201, ISSN 1523-1755.

88. Emre Tutal, Is there a link between hyperuricemia, morning blood pressure surge, and non-dipping blood pressure pattern in metabolic syndrome patients?, Int J Nephrol Renovasc Dis. 2013; 6: 71–77, 2013 Apr 26.

89. Ensling M, Steinmann W, Whalley-Connell A. Hypoglycemia: A possible link between Insulin resistance, metabolic dislipidemia, and heart and kidney disease (the cardiorenal syndrome). Cardiorenal Medicine.2011,1:67-74.

90. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). JAMA. 2001285:2486–97.

91. Facchini F, Chen YD, Hollenbeck CB, Reaven GM. (1991). Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. The Journal of the American Medical Association, Vol. 266, No.21, (December 1991), pp.3008-3011, ISSN 0098-7484.

92. Fairbanks LD, Cameron JS, Venkat-Raman G, et al. Early treatment with allopurinol in familial juvenile hyerpuricaemic nephropathy (FJHN) ameliorates the long-term progression of renal disease. QJM. 2002;95:597–607.

93. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992. National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA. 2000;283:2404–2410.

94. Feig, DI, The role of urate in the pathogenesis of hypertension in the young. J Clin Hypertens (Greenwich), 2012.14(6): p. 346–52.

95. Feig DI,. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. JAMA. 2008;300:924–932.

96. Feig DI, Nakagawa T, Karumanchi SA, et al. Hypothesis: Uric acid, nephron number, and the pathogenesis of essential hypertension. Kidney Int. 2004;66:281–287.

97. Ficociello LH, Rosolowsky ET, Niewczas MA, et al. High-normal serum uric acid increases risk of early progressive renal function loss in type 1 diabetes: results of a 6-year follow-up. Diabetes Care. 2010;33:1337–1343. doi: 10.2337/dc10-0227.

98. Finlayson B. (1974). Symposium on renal lithiasis. Renal lithiasis in review. Urol Clin North Am, Vol. 01, No 2, (June 1974), pp.181-212, ISSN 1558-318X.

99. Ford ES, Li C, Cook S, Choi HK: Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents. Circulation. 2007, 115: 2526-2532.View ArticlePubMedGoogle Scholar

100. Forman JP, Choi H, Curhan GC (2007) Plasma uric acid level and risk for incident hypertension among men. J Am Soc Nephrol 18: 287–292.

101. Franco MC, Christofalo DM, Sawaya AL, et al. Effects of low birth weight in 8- to 13-year-old children: implications in endothelial function and uric acid levels. Hypertension. 2006;48:45–50.

102. Fukui T, Maruyama M, Yamauchi K, Yoshitaka S, Yasuda T, Abe Y., Effects of Febuxostat on Oxidative Stress., Clin Ther. 2015 Jul 1;37(7):1396-401. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.03.026.

103. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, et al, (2004). Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. The Journal of Clinical Investigation, Vol.114, No.12, (December 2004), pp.1752-1761, ISSN 0021-9738.

104. Gazi E. The association between serum uric acid level and heart failure and mortality in the early period of ST-elevation acute myocardial infarction. Turk Kardiyol Dern Ars. 2014 Sep;42(6):501-8.

105. Gipson T., Hyperuricemia, gout and kidney, -Curr.Opin. Rheumatol. 2012, 2, 127-131

106. Glantzounis GK, Tsimoyiannis EC, Kappas AM, Galaris DA. (2005). Uric acid and oxidative stress. Current Pharmaceutical Design, Vol.11, No.32, pp.4145-4151, ISSN 1381-6128.

107. Goicoechea M, Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN. 2010;5:1388–93

108. Goldberg RJ, Burchfiel CM, Benfante R, Chiu D, Reed DM, Yano K.Lifestyle and biologic factors associated with atherosclerotic disease in middle-aged men. 20-year findings from the HonoluluHeart Program. Arch Intern Med 1995;155:686e94.

109. Graf SW Australian and New Zealand recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion in the 3e Initiative. Int J Rheum Dis. 2015 Mar;18(3):341-51

110. Grassi D..Chronic hyperuricemia, uric acid deposit and cardiovascular risk. Curr Pharm Des. 2013;19(13):2432-8

111. Grassi D, Desideri G, Di Giacomantonio AV, Di Giosia P, Ferri C., Hyperuricemia and cardiovascular risk., High Blood Press Cardiovasc Prev. 2014 Dec;21(4):235-42. doi: 10.1007/s40292-014-0046-3. Epub 2014 Feb 20.

112. Gromadziński L Hyperuricemia is an independent predictive factor for left ventricular diastolic dysfunction in patients with chronic kidney disease. Adv Clin Exp Med. 2015 Jan-Feb;24(1):47-54

113. Guedes M, What is the effect on cardiovascular events of reducing hyperuricemia with allopurinol? An evidence-based review. Rev Port Cardiol. 2014 Nov;33(11):727-32.

114. Guo W. Hyperuricemia Is an Independent Predictor of Contrast-Induced Acute Kidney Injury and Mortality in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. Angiology. 2015 Jan 23.230-6

115. Hai-Lun Sun and al., Uric Acid Levels Can Predict Metabolic Syndrome and Hypertension in Adolescents: A 10-Year Longitudinal Study, PLoS One. 2015; 10(11): e0143786mPublished online 2015 Nov 30. doi: 10.1371/journal.pone.0143786

116. Hamada, Toshihiro; Ichida, Kimiyoshi; Hosoyamada, Makoto; Mizuta, Einosuke; Yanagihara, Kiyotaka; et al., Uricosuric Action of Losartan via the Inhibition of Urate Transporter 1 (URAT1) in Hypertensive Patients, American Journal of Hypertension; New York21.10 (Oct 2008): 1157-62.

117. Han J, Liu Y, Rao F, et al. Common genetic variants of the human UMOD gene are functional on transcription and predict plasma uric acid in two distinct populations. Kidney Int. 2013 in press)

118. Han HJ, Lim MJ, Lee YJ, Lee JH, Yang IS, Taub M: Uric acid inhibits renal proximal tubule cell proliferation via at least two signaling

pathways involving PKC, MAPK, cPLA2, and NF-kappaB. Am J Physiol Renal Physiol. 2007, 292: F373-F381.View ArticlePubMedGoogle Scholar

119. Hediger MA, Johnson RJ, Miyazaki H, Endou H. Molecular physiology of urate transport. Physiology (Bethesda). 2005;20:125–133. doi: 10.1152/physiol.00039.2004.

120. Haririan A, Noguiera JM, Zandi-Nejad K, Aiyer R, Hurley H, Cooper M, Klassen DK, Weir MR. (2010). The independent association between serum uric acid and graft outcomes after kidney transplantation. Transplantation, Vol. 89, No 5, (March 2010), pp.573-9, ISSN 1534-6080.

121. Hosoya T, Sasaki T, Ohashi T., Clinical efficacy and safety of topiroxostat in Japanese hyperuricemic patients with or without gout: a randomized, double-blinded, controlled phase 2b study., Clin Rheumatol. 2016 Nov 10.

122. Hovind P, Rossing P, Johnson RJ, Parving HH. Serum uric acid as a new player in the development of diabetic nephropathy. J Ren Nutr. 2011;21:124–7.PubMedCrossRefGoogle Scholar

123. Huang H. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2014 Jan;16(1):15-24.

124. Hui JY, Choi JW, Mount DB, Zhu Y, Zhang Y, Choi HK., The independent association between parathyroid hormone levels and hyperuricemia: a national population study., Arthritis Res Ther. 2012 Mar 10;14(2):R56.

125. Hung HY, Appel LJ, Choi MJ Gelber AC, Charleston J, Norkus EP, Miller ER 3rd. (2005). The effects of vitamin C supplementation on serum concentrations of uric acid: results of a controlled trial. Arthritis Rheum, Vol. 52, No 6, (June 2005), pp.1843-7, ISSN1529-0131.

126. Hummel A., Familial juvenile hyperuricemic nephropathy. – Nephrol. Ther., 2012, 2, 117-125

127. Ioachimescu AG, Brennan DM, Hoar BM, et al. Serum uric acid, mortality and glucose control in patients with Type 2 diabetes mellitus: a PreCIS database study. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association. 2007;24:1369–74.

128. Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, Iseki C, Kinjo K, Takishita S. Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2004 Oct;44(4):642–650.

129. Iseki K, Iseki C, Kinjo K (2013) Changes in serum uric acid have a reciprocal effect on eGFR change: a 10-year follow-up study of community-based screening in Okinawa, Japan. Hypertens Res 36: 650–654.

130. Iseki K, Oshiro S, Tozawa M, Iseki C, Ikemiya Y, et al. (2001) Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects. Hypertens Res 24: 691–697

131. Jalal DI, Rivard CJ, Johnson RJ, et al. Serum uric acid levels predict the development of albuminuria over 6 years in patients with type 1 diabetes: findings from the Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes study. Nephrol Dial Transpl. 2010;25:1865–1869. doi: 10.1093/ndt/gfp740.

132. Jalal DI, Chonchol M, Chen W, Targher G: Uric acid as a target of therapy in CKD. Am J Kidney Dis. 2013, 61: 134-146.View ArticlePubMedGoogle Scholar

133. Jamnik J, Rehman S, et al. Fructose intake and risk of gout and hyperuricemia: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies., BMJ Open. 2016 Oct 3;6(10):e013191. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013191.

134. Jing J, Kielstein JT and al, Prevalence and correlates of gout in a large cohort of patients with chronic kidney disease: the German Chronic Kidney Disease (GCKD) study, Nephrol Dial Transplant. 2015 Apr;30(4):613-21.

135. Jody A. Charnow, Editor, Lifetime Risk of Chronic Kidney Disease High in U.S., renalandurologynews, December 04, 2014

136. Janssens HJEM, van de Lisdonk EH, Janssens M et al. Gout, not induced by diuretics? A case-control study from primary care. Ann Rheum Dis. 2006, 65:1080–3.

137. Johnson R.J, Nakagawa T, Jalal D, Sánchez-Lozada LG, Kang DH, Ritz E. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? Nephrol Dial Transpl. 2013;28:2221–8.CrossRefGoogle Scholar

138. Jung JH1, Song GG1, Ji JD2, et al., Metabolic syndrome: prevalence and risk factors in Korean gout patients., Korean J Intern Med. 2016 Oct 12. doi: 10.3904/kjim.2016.062.

139. Juraschek SP Gout, urate-lowering therapy, and uric acid levels among adults in the United States. Arthritis Care Res (Hoboken). 2015 Apr;67(4):588-92

140. Kamei K1, Konta T2, Hirayama A1, A slight increase within the normal range of serum uric acid and the decline in renal function: associations in a community-based population., Nephrol Dial Transplant. 2014 Dec;29(12):2286-92. doi: 10.1093/ndt/gfu256. Epub 2014 Jul 24.

141. Kamei K, Serum uric acid levels and mortality in the Japanese population: the Yamagata (Takahata) study.Clin Exp Nephrol. 2016 Jan 16. 367-90

142. Kanbay M, Yilmaz MI, Sonmez A, Turgut F, Saglam M, et al. (2011) Serum uric acid level and endothelial dysfunction in patients with nondiabetic chronic kidney disease. Am J Nephrol 33: 325–331.

143. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. J Am Soc Nephrol. 2002;13:2888–97.PubMedCrossRefGoogle Scholar

144. Kang D. H, Chen W. Uric acid and chronic kidney disease: new understanding of an old problem. Semin Nephol. 2011;31:447–552.CrossRefGoogle Scholar

145. Kang DH, Han L, Ouyang X, Kahn AM, Kanellis J, Li P, Feng L, Nakagawa T, Watanabe S, Hosoyamada M, Endou H, Lipkowitz M, Abramson R, Mu W, Johnson RJ: Uric acid causes vascular smooth muscle cell proliferation by entering cells via a functional urate transporter. Am J Nephrol. 2005, 25: 425-433.

146. Kang DH, Park SK, Lee IK, Johnson RJ: Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. J Am Soc Nephrol. 2005, 16: 3553-3562.

147. Kannel WB. Metabolic risk factors for coronary heart disease inwomen: perspective from the Framingham Study. Am Heart J 1987;114:413e9.

148. Karis E.. Hyperuricemia, gout, and related comorbidities: cause and effect on a two-way street. South Med J. 2014 Apr;107(4):235-41

149. Kela U, Vijayvargiya R, Trivedi CP. Inhibitory effects of methylxanthines on the activity of xanthine oxidase. Life Sci. 1980;27:2109–2119

150. Khitan Z, Kim DH. Fructose: a key factor in the development of metabolic syndrome and hypertension. J Nutr Metab.2013:682673.

151. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. Kidney international. 2005;67:1739–42

152. Ki-Chul Sung, Baseline and Change in Uric Acid Concentration Over Time Are Associated With Incident Hypertension in Large Korean Cohort, Am J Hypertens (2016) 30 (1): 42-50., 24 August 2016

153. Kim MJ1, Mayr M1., Uric acid and kidneys – Physiological and pathophysiological aspects., Ther Umsch. 2016;73(3):167-75. doi: 10.1024/0040-5930/a000774.

154. Kim SC, Liu J, Solomon DH., Risk of incident diabetes in patients with gout: a cohort study., Arthritis Rheumatol. 2015 Jan;67(1):273-80. doi: 10.1002/art.38918.

155. Kodama S, Saito K, Yachi Y et al. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes. Diabetes Care. 2009,32(9):1737–42.

156. Kohagura K, Kochi M, and al., An association between uric acid levels and renal arteriolopathy in chronic kidney disease: a biopsy-based study. Hypertens Res. 2013 Jan;36(1):43-9.

157. Kottgen A, Glazer NL, Dehghan A, et al. Multiple loci associated with indices of renal function and chronic kidney disease. Nature Genetics. 2009;41:712–717.

158. Kleber ME, Uric Acid and Cardiovascular Events: A Mendelian Randomization Study. J Am Soc Nephrol. 2015 Mar 18.

159. Komers R, Terry T. Oyama, Justin G. Chapman, Kristen M. Allison, Sharon Anderson, Effects of Systemic Inhibition of Neuronal Nitric Oxide Synthase in Diabetic Rats, Br Pharmacol 2016 May 30

160. Krishnan E, Akhras KS, Sharma H, Marynchenko M, Wu E, Tawk RH, et al. Serum urate and incidence of kidney disease among veterans with gout. J Rheumatol. 2013;40(7):1166–1172.

161. Krishnan E, Pandya BJ, Chung L, et al. Hyperuricemia in young adults and risk of insulin resistance, prediabetes, and diabetes: a 15-year follow-up study. American journal of epidemiology. 2012;176:108–16.

162. Krishnamurthy A1, Lazaro D, Stefanov DG, Blumenthal D, Gerber D, Patel S., The Effect of Allopurinol on Renal Function. J Clin Rheumatol. 2017 Jan;23(1):1-5.

163. Krishnan E, Bennett M, Chen L. Aging, not menopause, is associated with higher prevalence of hyperuricemia among older women. Menopause. 2014 Nov;21(11):1211-6.

164. Krolewski AS. Progressive renal decline: the new paradigm of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. Diabetes Care. 2015;38:954–962.

165. Kume K., Impact of contrast-induced acute kidney injury on outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. Cardiovasc Revasc Med. 2013 Sep-Oct;14(5):253-7

166. Kuo CF, Luo SF, See LC, Ko YS, Chen YM, Hwang JS, Chou IJ, Chang HC, Chen HW, Yu KH. (2010). Hyperuricaemia and accelerated reduction in renal function. (2006).Scandinavian Journal of Rheumatology, [Epub ahead of print], (September 2010), ISSN0301-3847.

167. Kuo CF, Yu KH, See LC, et al. Risk of myocardial infarction among patients with gout: a nationwide population-based study. Rheumatology (Oxford, England) 2013;52:111–7

168. Kuo CF,Grainge MJ,Mallen C .Impact of gout on the risk of atrial fibrillation.Rheumatology (Oxford).2016 Apr;55(4):721-8.

169. Kuo CF, Comorbidities in patients with gout prior to and following diagnosis: case-control study.Ann Rheum Dis.2016 Jan;75(1):210-7.

170. Kurella M, Chertow GM.Metabolic syndrome and the risk of chronic kidney disease among nondiabetic adults. J Am Soc Nephrol.2005,16:2134-40.

171. Kutzing, MK & Firestein, BL. (2008). Altered uric acid levels and disease states. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 324, No 1, (September 2008), pp.1-7, ISSN 0022-3565.

172. Lee JJ, Relationship between uric acid and blood pressure in different age groups. Clin Hypertens. 2015 Jul 15;21:14.

173. Lin CS, Lee WL, Hung YJ, Lee DY, Chen KF, Chi WC, Chang SC. Prevalence of hyperuricemia and its association with antihypertensive treatment in hypertensive patients in Taiwan. Int J Cardiol. 2012;156(1):41–46. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.10.033.

174. Ling Li and al, Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease?: a systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies, BMC Nephrol. 2014; 15: 122.

175. Lin KC, Lin HY, Chou P: Community based epidemiological study on hyperuricemia and gout in Kin-Hu, Kinmen. J Rheumatol. 2000, 27 (4): 1045-1050.PubMedGoogle Scholar

176. Ling Qiu and al, Prevalence of hyperuricemia and its related risk factors in healthy adults from Northern, BMC Public Health. 2013; 13: 664.

177. Linhart A, Rob D., The role of uric acid and allopurinol therapy in cardiovascular disease., Vnitr Lek. 2015 May;61(5):421-30. Review. Czech.

178. 10. Lohsoonthorn V, Dhanamun B, Williams MA. Prevalence of hyperuricemia and its relationship with metabolic syndrome in Thai adults receiving annual health exams. Arch Med Res. 2006;37(7):883–889. doi: 10.1016/j.arcmed.2006.03.008.

179. LozadaL, Tapia E, Santamaria J et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains мglomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. Kidney Internation al. 2005,67:237-47.

180. Ludwig DS, Peterson KE, Gortmaker SL. Relation between consumption of sugarsweetened drinks and childhood obesity: a prospective, observational analysis. Lancet.2001,357:505–8.

181. Luk AJ, Simkin PA ;Epidemiology of hyperuricemia and gout.. Am J Manag Care. 2005 Nov;11(15 Suppl):S435-42

182. . M. Chonchol, M. G. Shlipak, R. Katz et al., "Relationship of uric acid with progression of kidney disease," American Journal of Kidney Diseases, vol. 50, no. 2, pp. 239–247, 2007.

183. MacIsaac R, Thomas M, Panagiotopulos Set al. Association between intrarenal arterial resistance and dyastolic dysfunction in type 2 diabetes. Cardiovascular Diabetology.2008,7:15. doi:10.1186/1475-2840-7-15.

184. Madero M, Sarnak MJ, Wang X, Greene T, Beck GJ, Kusek JW, Collins AJ, Levey AS, MenonV. (2009). Uric acid and long-term outcomes in CKD. Am J Kidney Dis, Vol. 53, No 5,(May 2009), pp.796-802. ISSN 1523-6838.

185. Mallat SG, Al Kattar S, Tanios BY, Jurjus A., Hyperuricemia, Hypertension, and Chronic Kidney Disease: an Emerging Association., Curr Hypertens Rep. 2016 Oct;18(10):74.

186. Madlala HP1, Maarman GJ2, Ojuka E2., Uric acid and transforming growth factor in fructose-induced production of reactive oxygen species in skeletal muscle, Nutr Rev. 2016 Apr;74(4):259-66. doi: 10.1093/nutrit/nuv111. Epub 2016 Mar 5.

187. Martínez-Quintana E1, Tugores A2, Rodríguez-González F3, Serum uric acid levels and cardiovascular disease: the Gordian knot, J Thorac Dis. 2016 Nov;8(11):E1462-E1466. doi: 10.21037/jtd.2016.11.39.

188. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. Hypertension. 2001;38:1101–6.PubMedCrossRefGoogle Sch53. Mazzali

M, Kanellis J, Han L, et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriolopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. Am J Physiol Ren Physiol. 2002;282:F991–7.CrossRefGoogle Scholarolar

189. Mazzali M, Kanellis J, Han L, Feng L, Xia YY, Chen Q, Kang DH, Gordon KL, Watanabe S, Nakagawa T, Lan HY, Johnson RJ: Hyperuricemia induces a primary renal arteriolopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. Am J Physiol Renal Physiol. 2002, 282: F991-F997.View ArticlePubMedGoogle Scholar

190. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, et al. (2011): Elevateduric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. Hypertension 38: 1101–1106.

191. Messerli F, Christie B, JGR de Carvalho et al. Serum uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement. Ann Intern Med. 1980, 93(6):817-21.

192. Mercuro G, Vitale C, Cerquetani E, Zoncu S, Deidda M, Fini M, Rosano GM.. (2004). Effect of hyperuricemia upon endothelial function in patients at increased cardiovascular risk. American Journal of Cardiology, Vol. 94 7, (October 2004), pp. 932-935, ISSN 0002-9149.

193. Meshkani R, Zargari M, Larijani B. The relationship between uric acid and metabolic syndrome in normal glucose tolerance and normal fasting glucose subjects. Acta diabetologica. 2011;48:79–88.

194. Messerli F, Christie B, JGR de Carvalho et al. Serum uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement. Ann Intern Med. 1980, 93(6):817-21.

195. Miao ZM, Zhao SH, Wang YG: Epidemiological survey of hyperuricemia and gout in coastal areas of Shandong Province. Chin J Endocrinol Metab. 2006, 11: 421-425.Google Scholar

196. Miao ZM, Li C, Chen Y, Zhao S, Wang Y, Wang Z, Chen X, Xu F, Wang F, Sun R. et al. Dietary and lifestyle changes associated with high

prevalence of hyperuricemia and gout in the Shandong coastal cities of Eastern China. J Rheumatol. 2008;35(9):1859–1864.

197. Michiya Ohno, and al, Correlation between Renal Function and Common Risk Factors for Chronic Kidney Disease in a Healthy Middle-Aged Population: A Prospective Observational 2-Year Study, PLoS One. 2014; 9(11): e113263.

198. Miyaoka T, Mochizuki T, Takei T, Tsuchiya K, Nitta K., Serum uric acid levels and long-term outcomes in chronic kidney disease., Heart Vessels. 2014 Jul;29(4):504-12.

199. Momoki K1, Kataoka H, Moriyama T, Mochizuki T, Nitta K., Hyperuricemia as a Predictive Marker for Progression of Nephrosclerosis: Clinical Assessment of Prognostic Factors in Biopsy-Proven Arterial/Arteriolar Nephrosclerosis., J Atheroscler Thromb. 2016 Oct 26.

200. Myllymäki J, Honkanen T, Syrjänen J, et al. Uric acid correlates with the severity of histopathological parameters in IgA nephropathy. Nephrol Dial Transpl. 2005;20:89–95. doi: 10.1093/ndt/gfh584.

201. Nacak H1, van Diepen M, de Goeij MC, Rotmans JI, Dekker FW, Uric acid: association with rate of renal function decline and time until start of dialysis in incident pre-dialysis patients., BMC Nephrol. 2014 Jun 16;15:91.

202. Nagahama K, Inoue T, Iseki K, Touma T, Kinjo K, et al. (2004) Hyperuricemia as a predictor of hypertension in a screened cohort in Okinawa, Japan. Hypertens Res 27: 835–841.

203. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S et al. A causal role for uric acid in fructoseinduced metabolic syndrome. Am J Physiol RenalPhysiol. 2006,290(3):F625–31.

204. Nakanishi N, Okamoto M, Yoshida H, Matsuo Y, Suzuki K, Tatara K. (2003). Serum uric acidand risk for development of hypertension and impaired fasting glucose or type II diabetes in Japanese male office

workers. European Journal of Epidemiology, Vol. 18,No 6, pp. 523-30, ISSN 0393- 2990.

205. Nashar K1, Fried LF., Hyperuricemia and the progression of chronic kidney disease: is uric acid a marker or an independent risk factor?, Adv Chronic Kidney Dis. 2012 Nov;19(6):386-91.

206. National Heart Lung and Blood Institute (2004) The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Available: Accessed 30 October 2012.

207. National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF KDOQI). Chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. 2002. Accessed Aug 2015.

208. Nossent J, Raymond W, Divitini M, Knuiman M., Asymptomatic hyperuricemia is not an independent risk factor for cardiovascular events or overall mortality in the general population of the Busselton Health Study., BMC Cardiovasc Disord. 2016 Dec 15;16(1):256.

209. Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G, Knechtelsdorfer M, Oberbauer R, Klauser-Braun R.(2008). Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. Journal of the American Society of Nephrology, Vol. 19, No 12, (December 2008), pp. 2407-2413 ISSN 1046-6673.

210. Ohno I, Ichida K, Okabe H et al. Frequency of gouty arthritis in patients with end-stage renal disease in Japan. Intern Med.2005,44(7):7069.

211. Ohno M1, Deguchi F2, Izumi K1, et al., Correlation between renal function and common risk factors for chronic kidney disease in a healthy middle-aged population: a prospective observational 2-year study., PLoS One. 2014 Nov 14;9(11):e113263. doi: 10.1371/journal.pone.0113263. eCollection 2014.

212. Park B, Park E, Cho SJ, et al. The association between fetal and postnatal growth status and serum levels of uric acid in children at 3 years of age. Am J Hypertens. 2009;22:403–408.

213. Pedraza-Chaverri J1, Sánchez-Lozada LG2, Osorio-Alonso H2, Tapia E2, Scholze A3., New Pathogenic Concepts and Therapeutic Approaches to Oxidative Stress in Chronic Kidney Disease., Oxid Med Cell Longev. 2016;2016:6043601. doi: 10.1155/2016/6043601. Epub 2016 Jun 27.

214. Pham NM1, Yoshida D, Morita M, Yin G, Toyomura K, Ohnaka K, Takayanagi R, Kono S., The relation of coffee consumption to serum uric Acid in Japanese men and women aged 49-76 years., J Nutr Metab. 2010;2010. pii: 930757. doi: 10.1155/2010/930757. Epub 2010 Jul 27.

215. Peleli M. Enhanced XOR activity in eNOS-deficient mice: Effects on the nitrate-nitrite-NO pathway and ROS homeostasis. Free Radic Biol Med. 2016 Oct;99:472-484. doi: 2016 Sep 5.

216. Perez-Ruiz F, Becker MA., Inflammation: a possible mechanism for a causative role of hyperuricemia/gout in cardiovascular disease., Curr Med Res Opin. 2015;31 Suppl 2:9-14.

217. Prasad Sah OS, Qing YX., Associations Between Hyperuricemia and Chronic Kidney Disease: A Review., Nephrourol Mon. 2015 May 23;7(3):e27233. doi: 10.5812/numonthly.7(3)2015.27233.

218. Preitner F, Pimentel A, Metref S, et al. No development of hypertension in the hyperuricemic liver-Glut9 knockout mouse. Kidney Int. 2015;87:940–947. doi: 10.1038/ki.2014.385.

219. Puig JG, Martinez MA. Hyperuricemia, goutand the metabolic syndrome. Curr Opin Rheumatol. 2008,20(2): 187-91.

220. Puig JG, Beltrán LM, Mejía-Chew C, Tevar D, Torres RJ., Ultrasonography in the diagnosis of asymptomatic hyperuricemia and

gout., Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 2016 Dec;35(10-12):517-523.

221. Qu LH, Jiang H, Chen JH, Effect of uric acid-lowering therapy on blood pressure: systematic review and meta-analysis.,Ann Med. 2017 Mar;49(2):142-156. doi: 10.1080/07853890.2016.1243803.

222. Quiñones Galvan A, Natali A, Baldi S, Frascerra S, Sanna G, Ciociaro D, Ferrannini E. (1995).Effect of insulin on uric acid excretion in humans. American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism, Vol. 268, No 1, (January 1995), pp. E1-E5, ISSN 0193 - 1849.

223. Rafieian-Kopaei M, Behradmanesh S, Kheiri S, Nasri H1, Association of serum uric acid with level of blood pressure in type 2 diabetic patients., Iran J Kidney Dis. 2014 Mar;8(2):152-4.

224. Reidy K, Kang HM, Hostetter T, Susztak K. Molecular mechanisms of diabetic kidney disease. J Clin Invest. 2014;124:2333–2340. doi: 10.1172/JCI72271.

225. Reungjui S, Roncal CA, Mu W, Srinivas TR, Sirivongs D, Johnson RJ, Nakagawa T: Thiazide diuretics exacerbate fructose-induced metabolic syndrome. J Am Soc Nephrol. 2007, 18: 2724-2731.View ArticlePubMedGoogle Scholar

226. Rho YH, Zhu Y, Choi HK. The epidemiology of uric acid and fructose. Semin Nephrol. 2011 Sep;31(5):410-9

227. Richette P, Impact of anti-inflammatory therapies, xanthine oxidase inhibitors and other urate-lowering therapies on cardiovascular diseases in gout. Curr Opin Rheumatol. 2015;27(2):170-4.

228. Riegersperger M, Covic A, Goldsmith D. (2011). Allopurinol, uric acid, and oxidative stress in cardiorenal disease. Int Urol Nephrol, Vol. 43, No 2, (June 2011), pp.441-9, ISSN 1573-2584 .

229. Robinson PC, Taylor WJ, Merriman TR., Systematic review of the prevalence of gout and hyperuricaemia in Australia., Intern Med J. 2012 Sep;42(9):997-1007. doi: 10.1111/j.1445-5994.2012.02794.x. Epub 2012 Apr 4.

230. Roddy E, Choi HK. Epidemiology of gout. Rheum Dis Clin North Am. 2014 May;40(2):155-75.

231. Rosolowsky ET, Ficociello LH, Maselli NJ, et al. High-normal serum uric acid is associated with impaired glomerular filtration rate in nonproteinuric patients with type 1 diabetes. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3:706–713. doi: 10.2215/CJN.04271007.

232. Ruilope LM, Pontremoli R., Serum uric acid and cardio-renal diseases., Curr Med Res Opin. 2013 Apr;29 Suppl 3:25-31. doi: 10.1185/03007995.2013.790803.

233. Ruoff G, Edwards NL., Overview of Serum Uric Acid Treatment Targets in Gout: Why Less Than 6 mg/dL? Postgrad Med. 2016 Sep;128(7):706-15.

234. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Avila-Casado C, et al. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats. Am J Physiol Ren Physiol. 2002;283:F1105–10.

235. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Santamaría J, et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. Kidney Int. 2005;67:237–47 .

236. Saran R, Li Y, Robinson B, et al. US Renal Data System 2014 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. Am J Kidney Dis. 2015;66(suppl 1):S1–S306.

237. Sattui SE .Comorbidities in patients with crystal diseases and hyperuricemiaRheum Dis Clin North Am. 2014 May;40(2):251-78..

238. Sautin YY & Johnson RJ. (2008). Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids, Vol. 27, No 6, (June 2008), pp.608-19, ISSN 1525-7770.

239. Schaffer P, Gombos E, Meichelbeck K, et al. Childhood course of renal insufficiency in a family with a uromodulin gene mutation. Pediatr Nephrol. 2010;25:1355–1360

240. Schreiner O, Wandel E, Himmelsbach F et al. Reduced secretion of proinflammatory cytokines of monosodium urate crystal-stimulated monocytes in chronic renal failure: an explanation for infrequent gout episodes in chronic renal failure patients? Nephrol Dial Transplant. 2000, 15(5):644–9.

241. See LC, Kuo CF, Chuang FH, Shen YM, Ko YS, Chen YM, Yu KH. (2010). Hyperuricemia and metabolic syndrome: associations with chronic kidney disease. Clinical Rheumatology, [Epub ahead of print], (April 2010), ISSN 0770-3198.

242. Segal R, Lubart E, Leibovitz A et al. Renal effects of low dose aspirin in elderly patients. Isr Med Assoc J.2006,8(10):679-82.165

243. Sellin L ,Hyperuricemia - more than gout : Impact on cardiovascular risk and renal insufficiency. Z Rheumatol. 2015 May;74(4):322-8.

244. Shan Y, Zhang Q, Liu Z, Hu X, Liu D. (2010). Prevalence and risk factors associated with chronic kidney disease in adults over 40 years: a population study from Central China. Nephrology, Vol. 15, No 3, (April 2010), pp.354-61, ISSN 1440-1797.

245. Shekarriz B, Stoller ML. (2002). Uric acid nephrolithiasis: current concepts and controversies. J Urol, Vol. 168, No 4, (October 2002), pp.1307-14, ISSN 1527-3792.

246. Shekelle PG, Newberry SJ, et al., Management of Gout: A Systematic Review in Support of an American College of Physicians

Clinical Practice Guideline, Ann Intern Med. 2017 Jan 3;166(1):37-51. doi: 10.7326/M16-0461.

247. Shoham D, Durazo-Arvizu R, Kramer Het al. Sugary soda consumption and albuminuria: result from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. PloS One 2008,3(10):e3431.

248. Schulze M, Manson JE, Ludwig D et al. Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. JAMA.2004,292:927–34.

249. Sivera F, Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. Ann Rheum Dis. 2014 Feb;73(2):328-35.

250. So A.Developments in the scientific and clinical understanding of gout, Arthritis Research and Therapy.2008,10:221.

251. Sowers J, Whaley-Connell, HaydenM. Therole of overweight and obesity in cardiorenal syndrome. Cardiorenal Med. 2011,1(1):5-12.

252. Spencer HW, Yarger WE, Robinson RR: Alterations of renal function during dietary-induced hyperuricemia in the rat. Kidney Int. 1976, 9: 489-500.View ArticlePubMedGoogle Scholar

253. Stamp L, Dalbeth N., Urate-lowering therapy for asymptomatic hyperuricaemia: A need for caution., Semin Arthritis Rheum. 2016 Jul 28. pii: S0049-0172(16)30147-0.

254. Stephen P., Dose-Response Association of Uncontrolled Blood Pressure and Cardiovascular Disease Risk Factors with Hyperuricemia and Gout. PLoS One. 2013; 8(2): e56546, 2013 Feb 27

255. Shirakura T 1, Nomura J2, Matsui C2, Kobayashi T2, Tamura M2, Masuzaki H3., Febuxostat, a novel xanthine oxidoreductase inhibitor, improves hypertension and endothelial dysfunction in spontaneously

hypertensive rats., Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2016 Aug;389(8):831-8. doi: 10.1007/s00210-016-1239-1. Epub 2016 May 20.

256. Suzuki K, Konta T, Kudo K, Sato H, Ikeda A, et al. (2013) The association between serum uric acid and renal damage in a community-based population:the Takahata study. Clin Exp Nephrol 17: 541–548.

257. Suliman ME, Johnson RJ, Garcia-Lopez, Qureshi AR, Molinaei H, Carrero JJ, Heimbürger O,Bárány P, Axelsson J, Lindholm B, Stenvinkel P. (2006). J-shaped mortality relationship for uric acid in CKD. Am J Kidney Dis, Vol. 48, No 5, (November 2006), pp.761-71, ISSN 1523-6838.

258. Takahashi S, Yamamoto T, Moriwaki Y et al. Impaired lipoprotein metabolism in patients with primary gout–influence of alcohol intake and body weight. Br J Rheumatol.1994,33:731–4

259. Talbott JH, Terplan KL. The kidney in gout. Medicine(Baltimore). 1960,39:405-67

260. Taniguchi Y, Serum uric acid and the risk for hypertension and type 2 diabetes in Japanese men: the Osaka Health Survey. J Hypertens. 2001,19(7):1209–15.

261. Tang RB, Serum uric acid and risk of left atrial thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Can J Cardiol. 2014 Nov;30(11):1415-21.

262. Thomas RD, Newill A, Morgan DB. The cause of the raised plasma urea of acute heart failure. Postgrad Med J.1979,55:1–14.

263. Tayar JH, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME, Febuxostat for treating chronic gout, Cochrane Database Syst Rev 2012 Nov 14,11-18

264. Trepiccione F. G Ital Nefrol. 2015;32 Sellin LZ Rheumatol. 2015 May;74(4):322-8. De Giorgi A Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2015 Feb;19(4):

265. Trifirò G Epidemiology of gout and hyperuricaemia in Italy during the years 2005-2009: a nationwide population-based study. Ann Rheum Dis. 2013 May;72(5):694-700

266. Tsai CW1,2, Lin SY1,2 et al., Serum Uric Acid and Progression of Kidney Disease: A Longitudinal Analysis and Mini-Review., PLoS One. 2017 Jan 20;12(1):e0170393. doi: 10.1371/journal.pone.0170393. eCollection 2017.

267. Tsai EC, Boyko EJ, Leonetti DL, Fujimoto WY: Low serum testosterone level as a predictor of increased visceral fat in Japanese-American men. Int J Obes Relat Metab Disord. 2000, 24 (4): 485-491. 10.1038/sj.ijo.0801183.View ArticlePubMedGoogle Scholar

268. Turgut F, Kasopoglu B, Kanbay M. (2009). Uric acid, cardiovascular mortality, long-tero outcomes in CKD. Am J Kidney, Vol. 54, No 3, (September 2009), pp.582-3, ISSN 1523-6838.

269. Uaratanawong S, Suraamornkul S, Angkeaw S, Uaratanawong R. Prevalence of hyperuricemia in Bangkok population. Clin Rheumatol. 2011;30(7):887–893. doi: 10.1007/s10067-011-1699

270. Umekawa T, Chegini N, Khan SR: Increased expression of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) by renal epithelial cells in culture on exposure to calcium oxalate, phosphate and uric acid crystals. Nephrol Dial Transplant. 2003, 18: 664-669.View ArticlePubMedGoogle Scholar

271. United states renal data system, available at: www.usrds.org, 2008.

272. Van Durme C., Cardiovascular risk factors and comorbidities in patients with hyperuricemia and/or gout: a systematic review of the literature.. J Rheumatol Suppl. 2014 Sep;92:9-14

273. Vassalle C., Gender differences for uric acid as predictor of hard events in patients referred for coronary angiography. Biomark Med. 2016 Apr;10(4):349-55.

274. Verzola D1, Ratto E2, Villaggio B1, Parodi EL1, Pontremoli R1, Garibotto G1, Viazzi F1, Uric acid promotes apoptosis in human proximal tubule cells by oxidative stress and the activation of NADPH oxidase NOX 4., PLoS One. 2014 Dec 16;9(12):e115210.

275. Virú-Loza MA Hyperuricemia and progression of chronic cardiorenal compromiseRev Peru Med Exp Salud Publica. 2014 Jul-Sep;31(3):530-4.

276. Vuorinen-Markkola H, Yki-Jarvinen H. Hyperuricemia and insulin resistance. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1994;78:25–9.

277. Wakuda H, Uchida S, Ikeda M, Tabuchi M, Akahoshi Y, Shinozuka K, Yamada S, Is hyperuricemia a risk factor for arteriosclerosis? Uric acid and arteriosclerosis in apolipoprotein e-deficient mice., Biol Pharm Bull. 2014;37(12):1866-71.

278. Waring WS, Adwani SH, Breukels O et al. Hyperuricaemia does not impair cardiovascular function in healthy adults. Heart.2004,90:155-9

279. Washington T1, Zimmerman S2, Browne T3. , Factors Associated with Chronic Kidney Disease Self-Management., Soc Work Public Health. 2016;31(2):58-69. doi: 10.1080/19371918.2015.1087908. Epub 2016 Jan 22

280. Williams PT, Effects of diet, physical activity and performance, and body weight, AmJ Clin Nutr, 2008: 87:1480-7

281. Wu XW, Muzny DM, Lee CC, Caskey CT. Two independent mutational events in the loss of urate oxidase during hominoid evolution. J Mol Evol. 1992;34:78–84. doi: 10.1007/BF00163854.

282. Y.-P. Siu, K.-T. Leung, M. K.-H. Tong, and T.-H. Kwan, “Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability

to lower serum uric acid level," American Journal of Kidney Diseases, vol. 47, no. 1, pp. 51–59, 2006.

283. Yoo TW, Sung KC, Shin HS, et al. Relationship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome. Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society. 2005;69:928–33.

284. Yu MA, Sa´nchez-Lozada LG, Johnson RJ, Kang DH (2010) Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction.J Hypertens 28: 1234–1242.

285. Zalawadiya SK, Veeranna V, Mallikethi-Reddy S, et al. Uric acid and cardiovascular disease risk reclassification: findings from NHANES III. European journal of preventive cardiology. 2014 Jan 15;

286. Zhang Y, Neogi T, Chen C, Chaisson C, Hunter DJ, Choi H.Low-dose aspirin use and recurrent gout attacks. Ann Rheum Dis. 2014 Feb;73(2):385-90

287. Zharikov S, Krotova K, Hu H, et al. Uric acid decreases NO production and increases arginase activity in cultured pulmonary artery endothelial cells. American journal of physiology Cell physiology. 2008;295:C1183–90.

288. Zhou J, Chen Y, Liu Y, et al. Plasma uric acid level indicates tubular interstitial lesions at early stage of IgA nephropathy. BMC Nephrol. 2014;15:11. doi: 10.1186/1471-2369-15-11.

289. Zhu P, Lin F, Lin C, Hong D, Lin K, Chen H, et al. Effect of hyperuricemia on the blood pressure response to antihypertensive agents in hospitalized elderly patients. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2012;13(11):741–6

290. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007–2008. The American journal of medicine. 2012;125:679–87. e1

291. Zoppini G, Targher G, Chonchol M, et al. Serum uric acid levels and incident chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes and preserved kidney function. Diabetes Care. 2012;35:99–104. doi: 10.2337/dc11-1346.

Публикации свързани с дисертационния труд

1. Y. Kolarska, As. Kamenov, B. Vasileva, D. Trifonova, N. Nenchev, B. Deliyska, Cardiovascular events in pre-dialysis and dialysis patients with huperuricemia, nternational Journal of Current Research Vol. 9, Issue, 06, pp.52759-52762, June, 2017
2. Янка Коларска, Биляна Василева, Венцислав Шурлиев, Валентин Лазаров, Васил Василев, Боряна Делийска, Полова и възрастова характеристика на хипеурикемията при пациенти с хронични гломерулопатии, Нефрология, диализа и трансплантация 1, 2016г, 20-25
3. Янка Коларска, Боряна Делийска, Лечение на хиперурикемията, Нефрология, диализа и трансплантация 1, 2016, 10-14

Научни съобщания и участия в научни форуми

1. Я. Коларска, Б. Василева, В. Василев, А. Каменов, Д. Трифонова, Т. Илиева, В. Аладжова, Н. Ненчев, Б. Делийска, Хиперурикемия и сърдечно-съдови изменения при болни с различна степен ХБЗ, Национална конференция по нефрология, kk Албена 13- 16.10.2016 г., Нефрология, диализа и трансплантация, 2/ 2016, стр. 16

2. Я. Коларска, Б. Василева, В. Шурлиев, В.Лазаров, В. Василев, Б. Делийска, Полова и възрастова характеристика на хипеурикемията при пациенти с хронични гломерулопатии, Национална конференция по нефрология, kk Албена 13- 16.10.2016 г., Нефрология, диализа и трансплантация, 2/ 2016, стр. 25